

Corso di Genetica

Docente: Prof. Alberto Pallavicini

pallavic@units.it

MITOSI E MEIOSI

Il materiale genetico deve essere trasmesso di generazione in generazione in modo pressoché perfetto.

Analizziamo come ci sia continuità genetica

Mitosi e meiosi

La struttura cellulare è strettamente legata alle funzioni biologiche

Prima andiamo a ripassare la struttura della cellula.

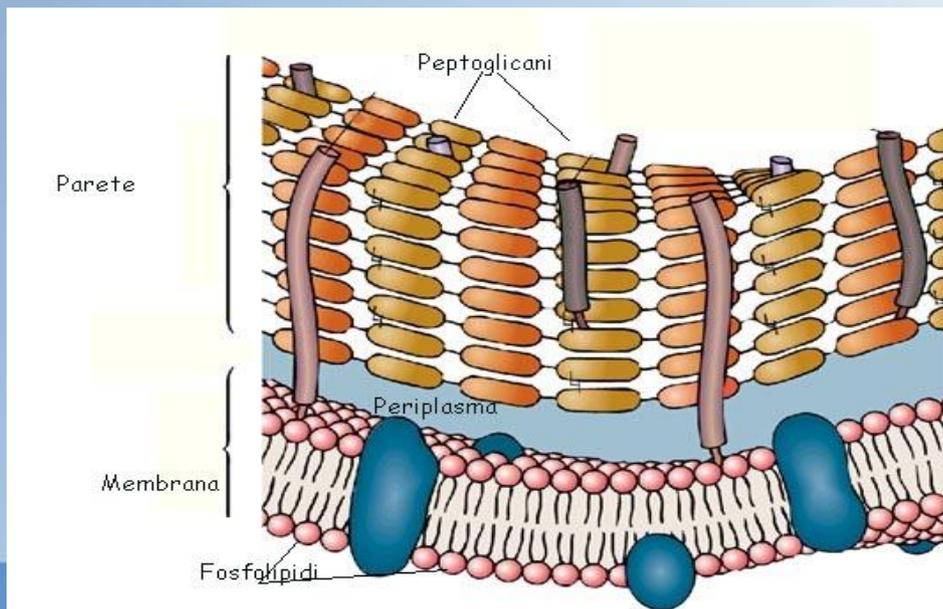
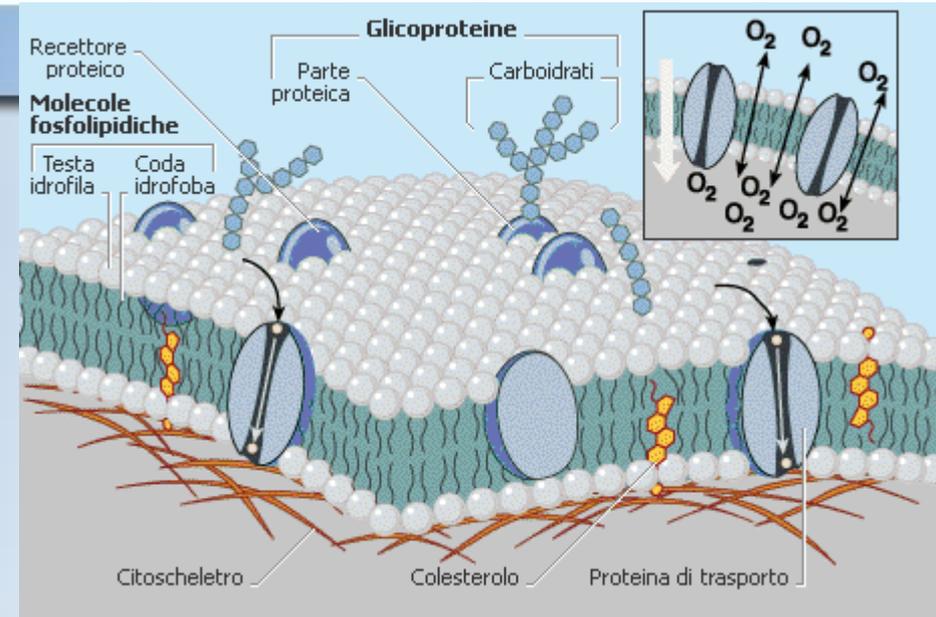
Prima del 1940 Non ci sono informazioni sulla struttura

sviluppa la microscopia elettronica nel 1950



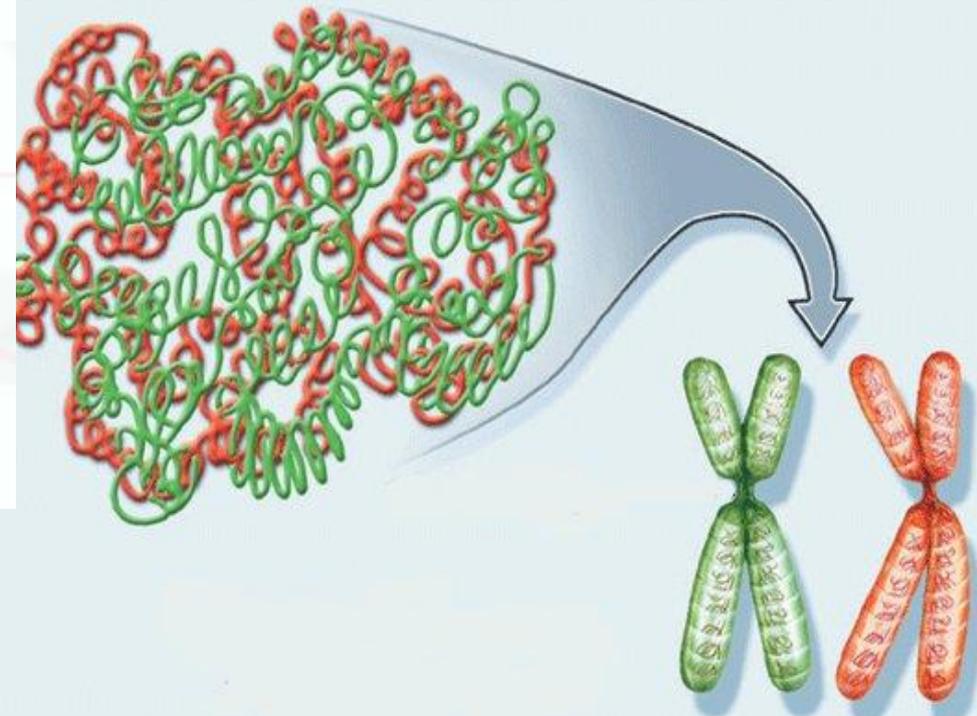
I confini cellulari

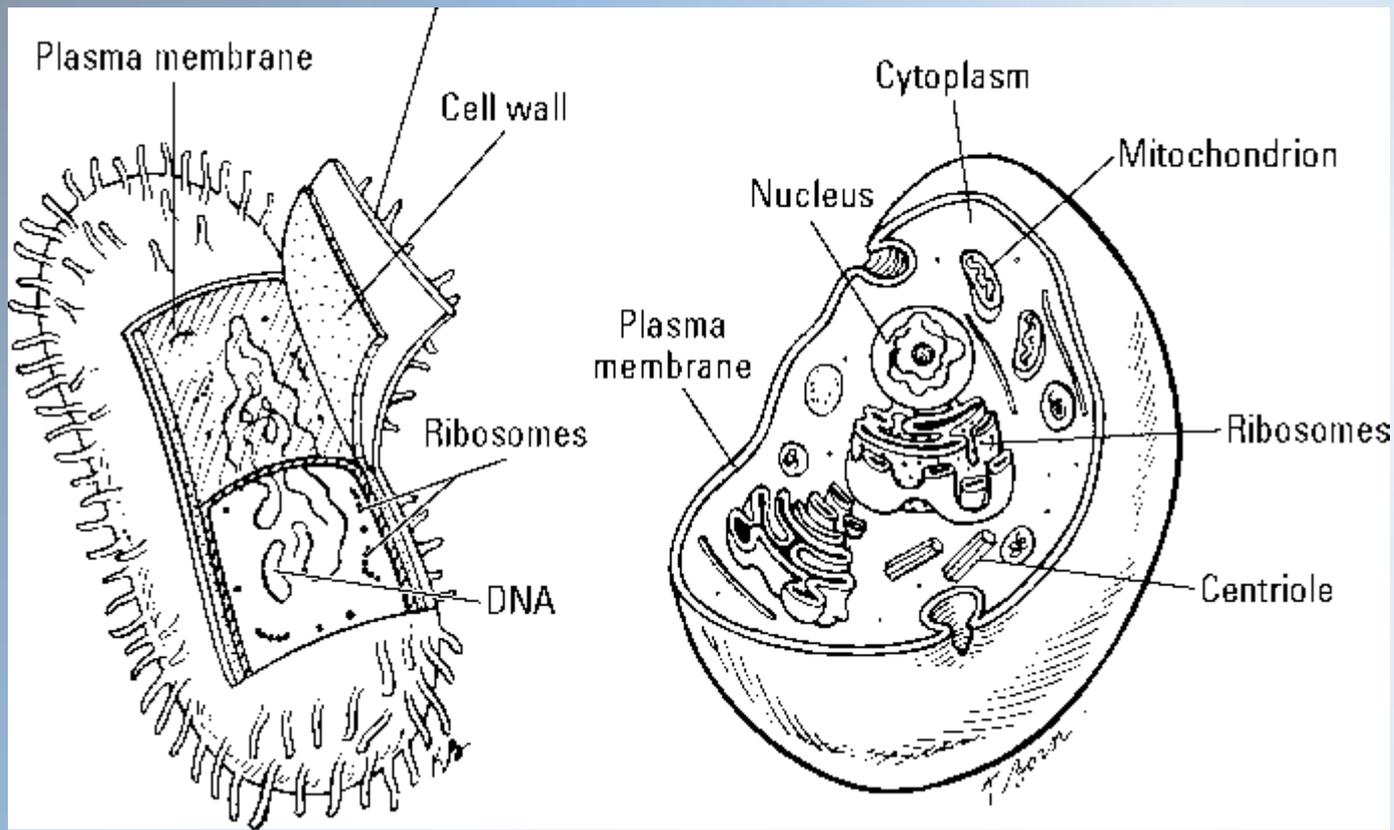
- Membrana plasmatica
- Parete cellulare in piante
- In batteri



Il nucleo

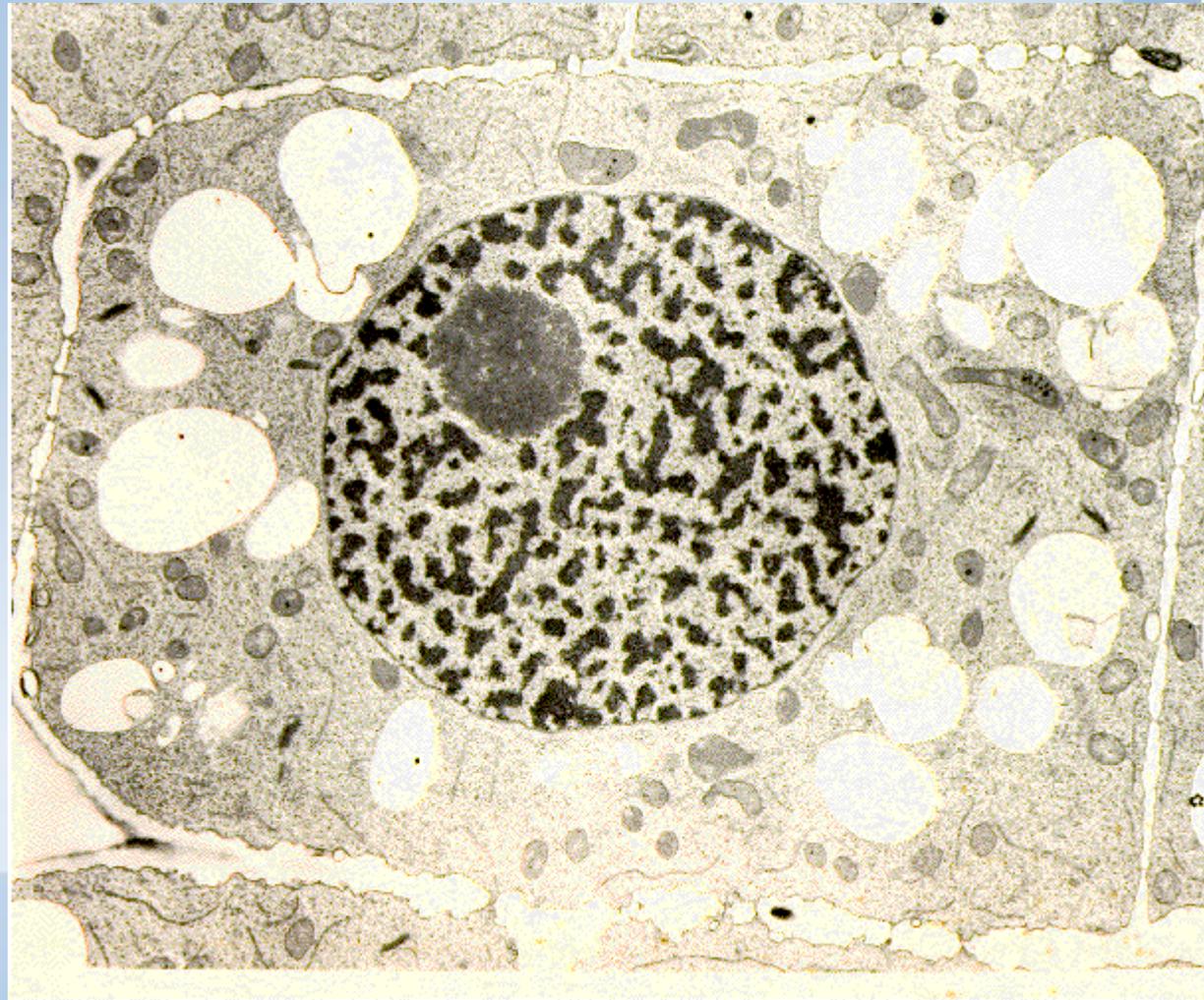
Il nucleo ospita il materiale genetico, complessato con proteine.



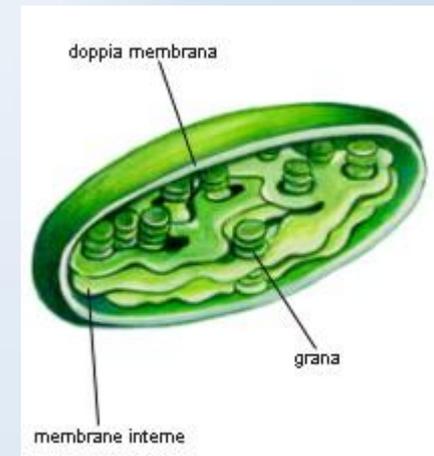
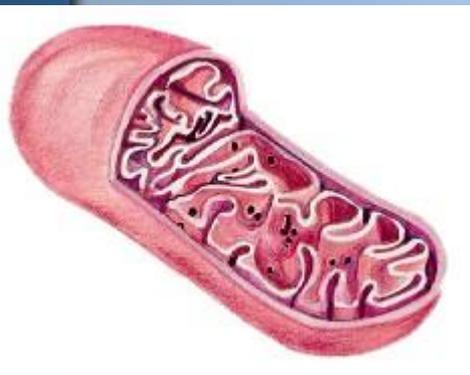
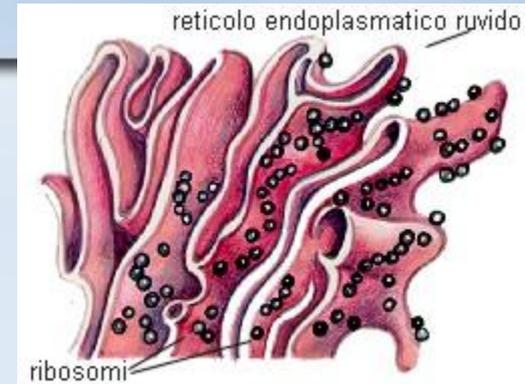


Il nucleo

- Nel nucleolo
- NOR
l'organizzatore
nucleolare
- rRNA

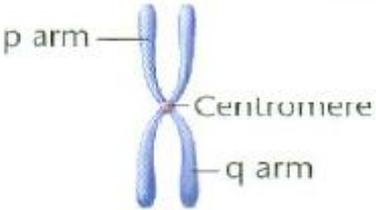
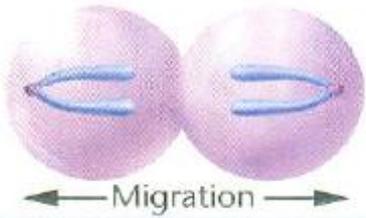
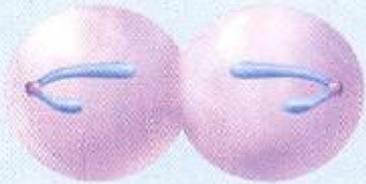
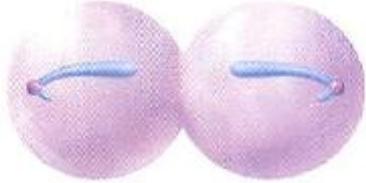


Il citoplasma e gli organelli cellulari

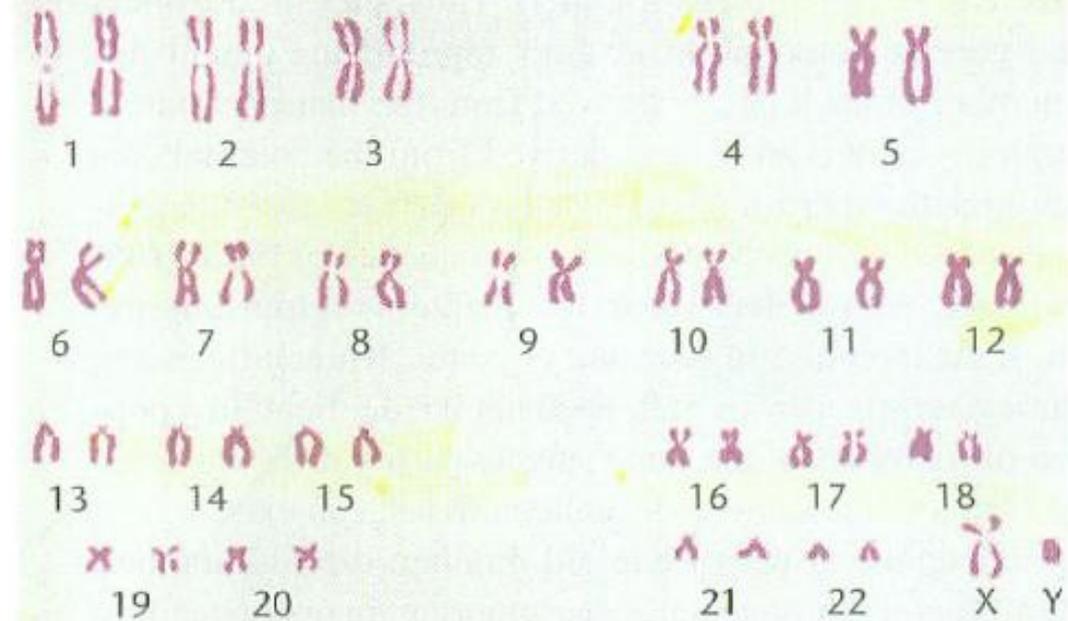
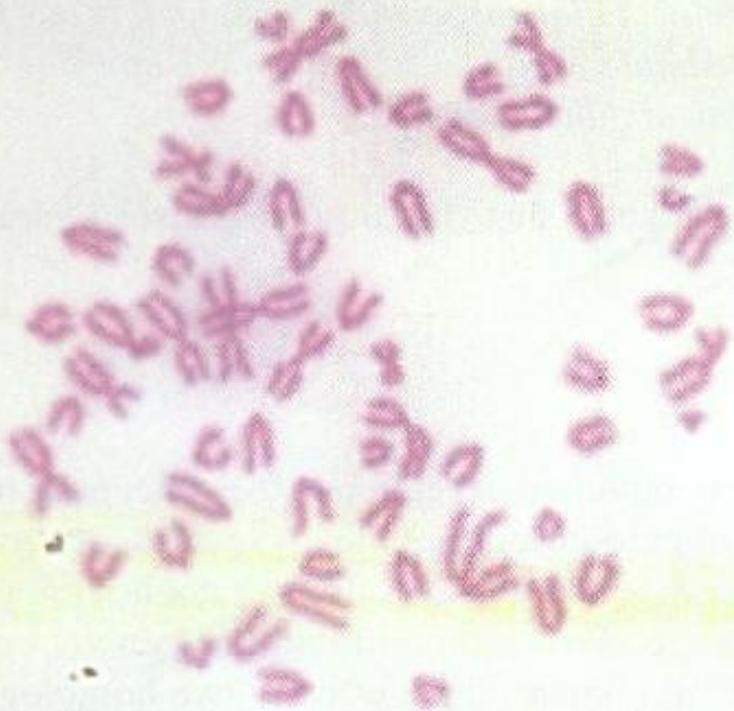


I cromosomi sono in coppie omologhe

La posizione del centromero classifica i cromosomi

Centromere location	Designation	Metaphase shape	Anaphase shape
Middle	Metacentric		
Between middle and end	Submetacentric		
Close to end	Acrocentric		
At end	Telocentric		

Tutte le cellule somatiche di una determinata specie contengono lo stesso numero di cromosomi



Il valore n

THE HAPLOID NUMBER OF CHROMOSOMES FOR A VARIETY OF ORGANISMS

Common Name	Scientific Name	Haploid Number	Common Name	Scientific Name	Haploid Number
Black bread mold	<i>Aspergillus nidulans</i>	8	House mouse	<i>Mus musculus</i>	20
Broad bean	<i>Vicia faba</i>	6	Human	<i>Homo sapiens</i>	23
Cat	<i>Felis domesticus</i>	19	Jimson weed	<i>Datura stramonium</i>	12
Cattle	<i>Bos taurus</i>	30	Mosquito	<i>Culex pipiens</i>	3
Chicken	<i>Gallus domesticus</i>	39	Mustard plant	<i>Arabidopsis thaliana</i>	5
Chimpanzee	<i>Pan troglodytes</i>	24	Pink bread mold	<i>Neurospora crassa</i>	7
Corn	<i>Zea mays</i>	10	Potato	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Cotton	<i>Gossypium hirsutum</i>	26	Rhesus monkey	<i>Macaca mulatta</i>	21
Dog	<i>Canis familiaris</i>	39	Roundworm	<i>Caenorhabditis elegans</i>	6
Evening primrose	<i>Oenothera biennis</i>	7	Silkworm	<i>Bombyx mori</i>	28
Frog	<i>Rana pipiens</i>	13	Slime mold	<i>Dictyostelium discoidium</i>	7
Fruit fly	<i>Drosophila melanogaster</i>	4	Snapdragon	<i>Antirrhinum majus</i>	8
Garden onion	<i>Allium cepa</i>	8	Tobacco	<i>Nicotiana tabacum</i>	24
Garden pea	<i>Pisum sativum</i>	7	Tomato	<i>Lycopersicon esculentum</i>	12
Grasshopper	<i>Melanoplus differentialis</i>	12	Water fly	<i>Nymphaea alba</i>	80
Green alga	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	18	Wheat	<i>Triticum aestivum</i>	21
Horse	<i>Equus caballus</i>	32	Yeast	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16
House fly	<i>Musca domestica</i>	6	Zebrafish	<i>Danio rerio</i>	25

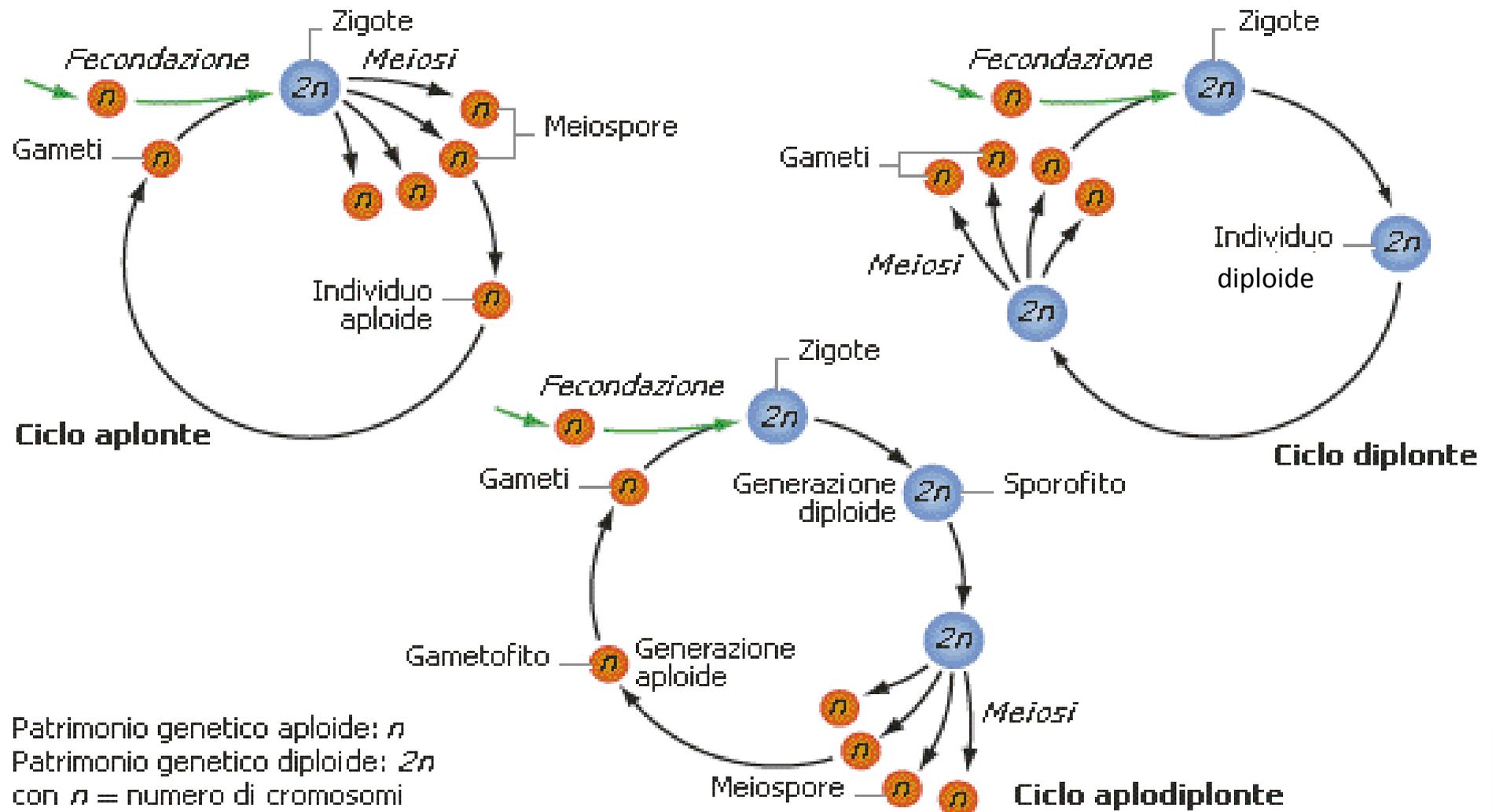
La mitosi divide i cromosomi nelle cellule in divisione

La divisione cellulare è alla base di tutte le forme di riproduzione degli organismi:

- **unicellulari:** coincide con la riproduzione
- **pluricellulari:** è responsabile dello sviluppo dell'individuo (*mitosi*)
genera le cellule sessuali (*meiosi*)

CICLO VITALE

Fasi di divisione sessuale e asexuale



Il ciclo cellulare

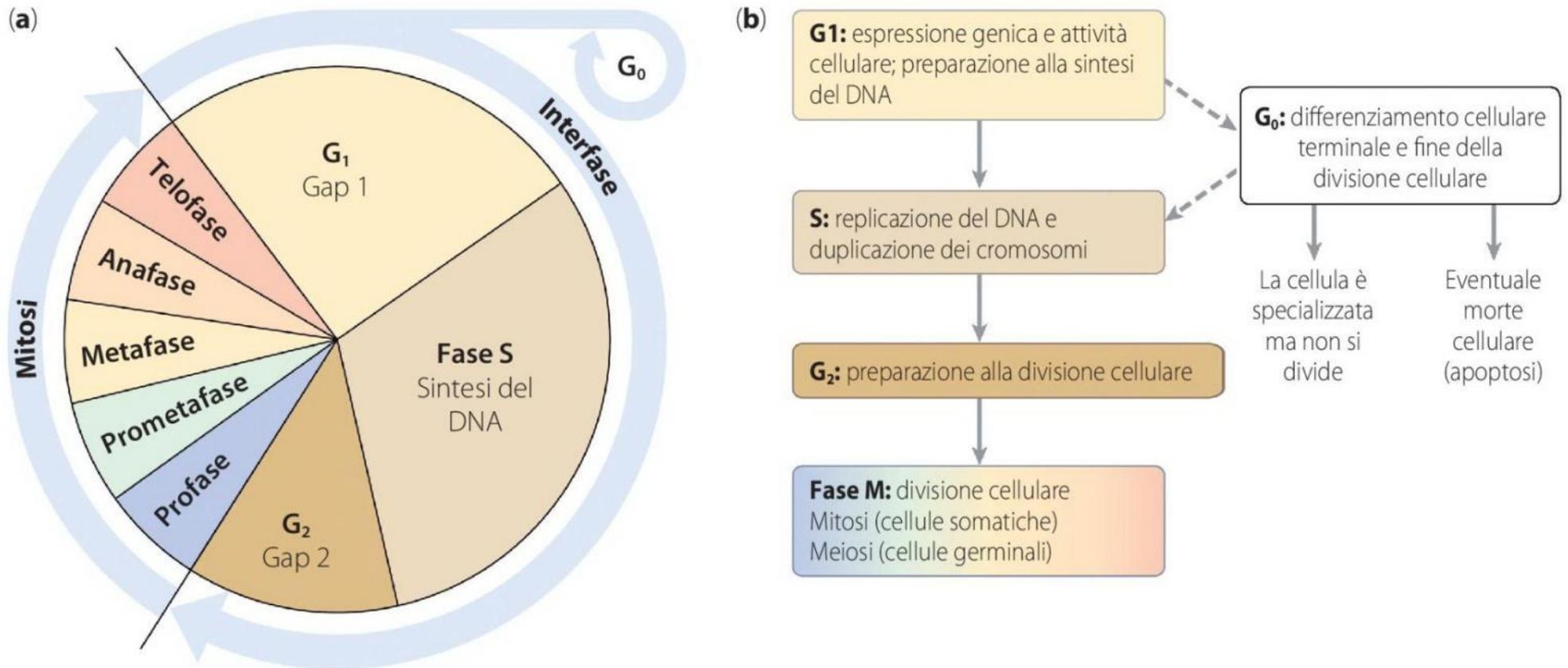


Figura 3.1 Ciclo cellulare. (a) Il ciclo cellulare è diviso in interfase e fase M, a loro volta ulteriormente suddivise in sottofasi. (b) Una panoramica delle attività del ciclo cellulare.

Interphase			Mitosis
G1	S	G2	M
5	7	3	1

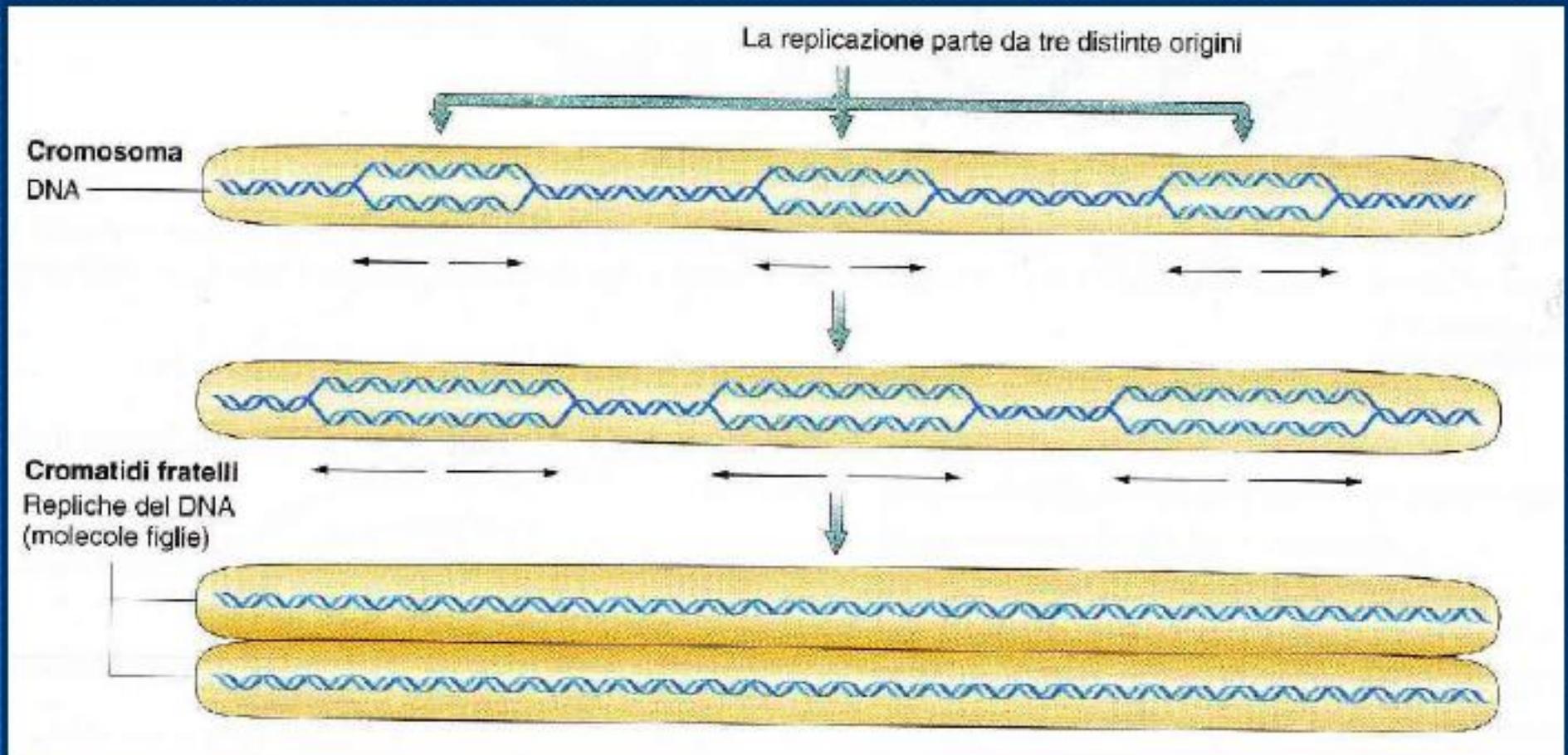
Hours

Pro	Met	Ana	Tel
36	3	3	18

Minutes

Cromatidi fratelli

La replicazione di un cromosoma genera due cromatidi fratelli

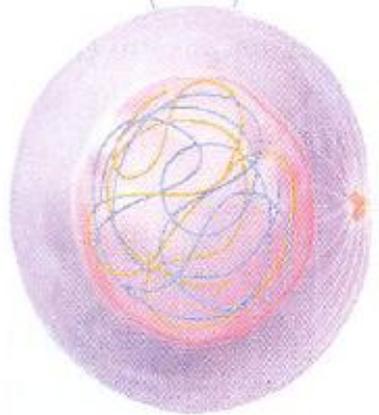




(a) Interphase



(b) Prophase



(a) Interphase

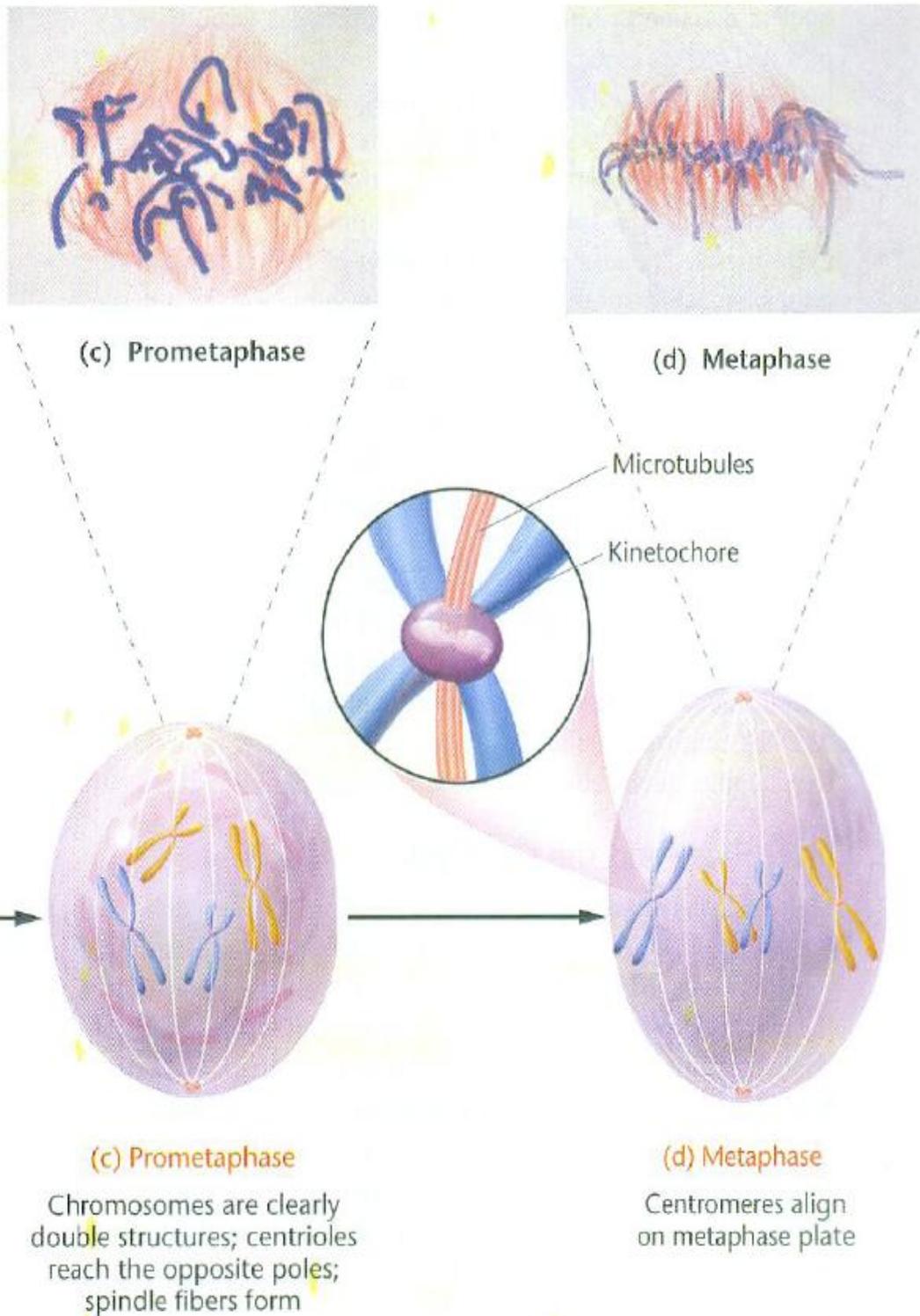
Chromosomes are extended and uncoiled, forming chromatin.



(b) Prophase

Chromosomes coil up and shorten; centrioles divide and move apart

- Interfase: non sono visibili i cromosomi
- Terminata la fase G1, S e G2 si inizia la mitosi
- Profase: i centrioli migrano alle estremità della cellula



- Prometafase i microtubuli del cinetocore si formano
- Metafase si forma la cosiddetta piastra metafasica



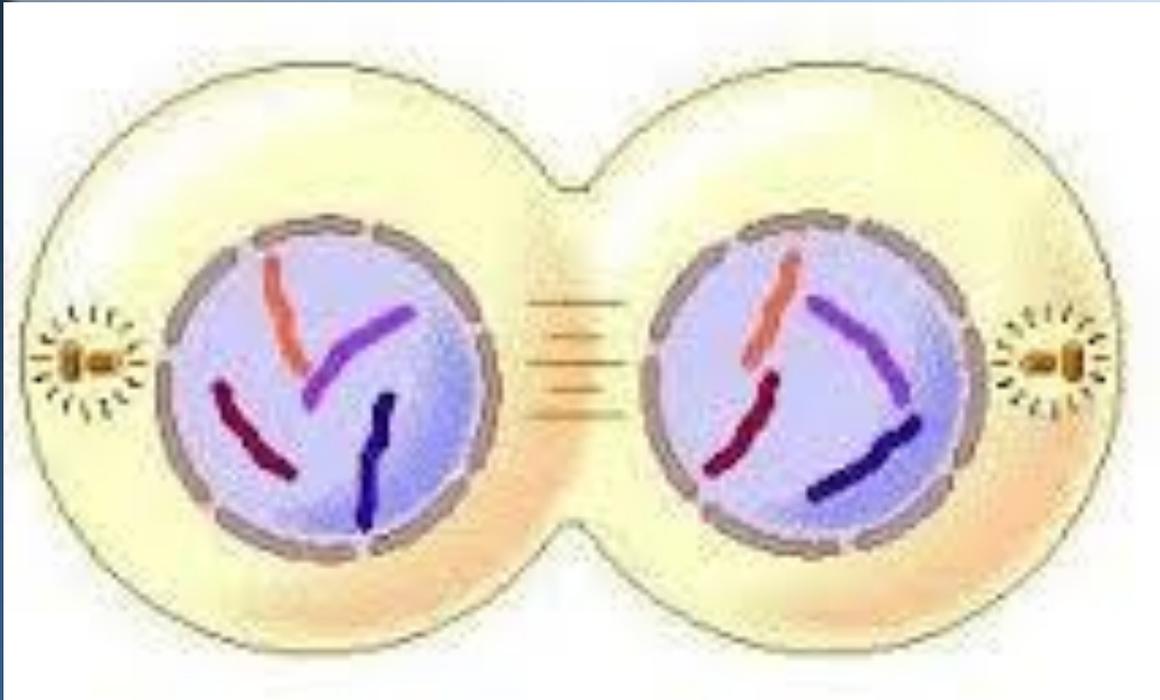
(e) Anaphase



(e) Anaphase

Centromeres split and daughter chromosomes migrate to opposite poles

- Anafase: momento critico della divisione cellulare
- I cromatidi si separano e migrano alle parti opposte della cellula



- Telofase inizia la divisione cellulare (citochinesi)

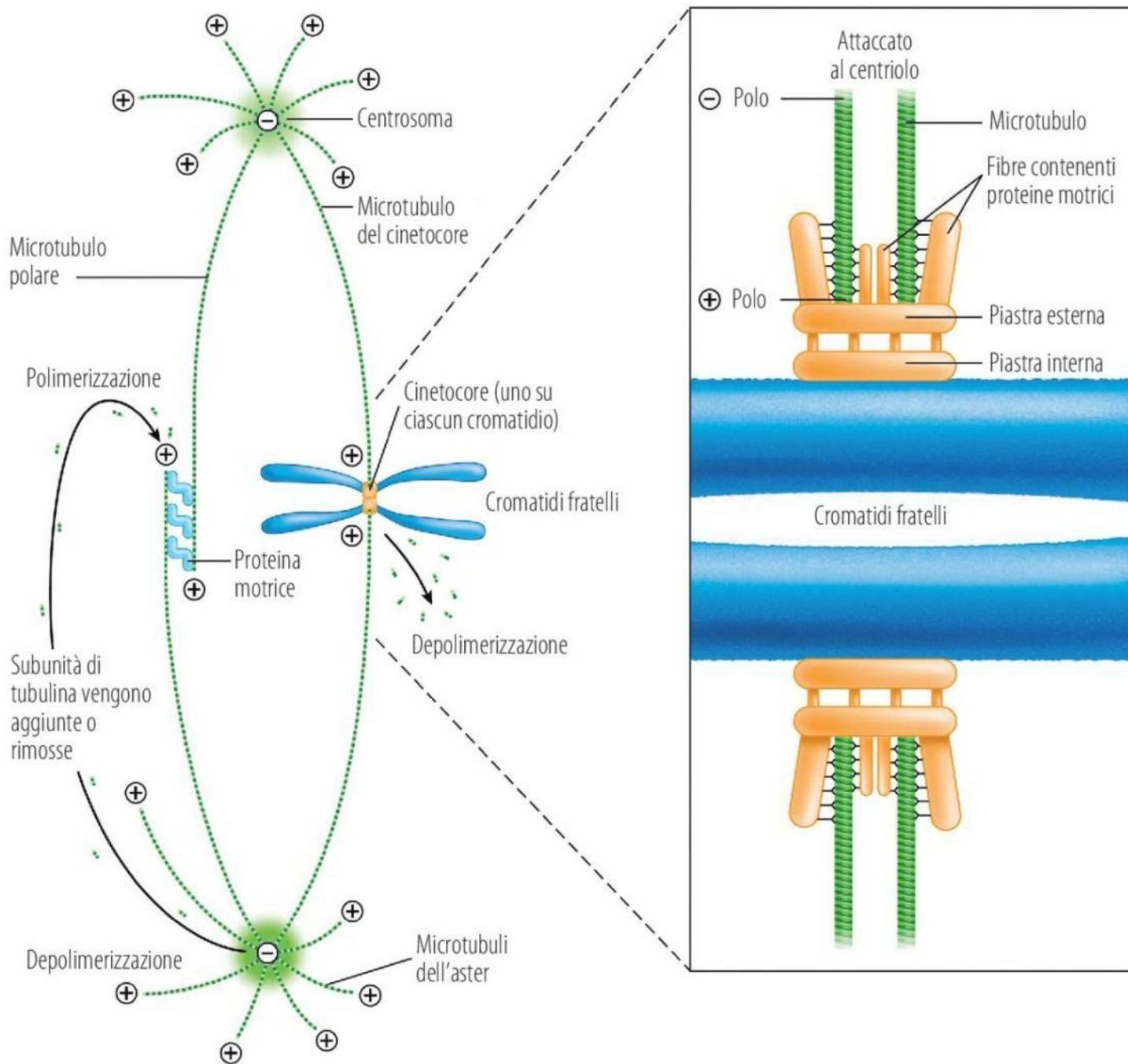
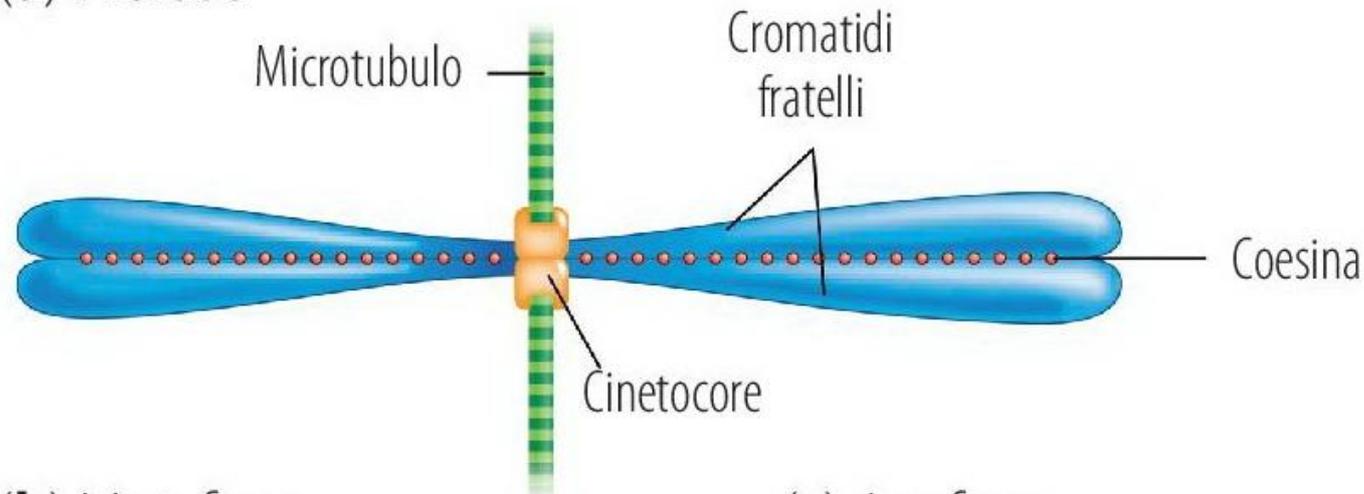
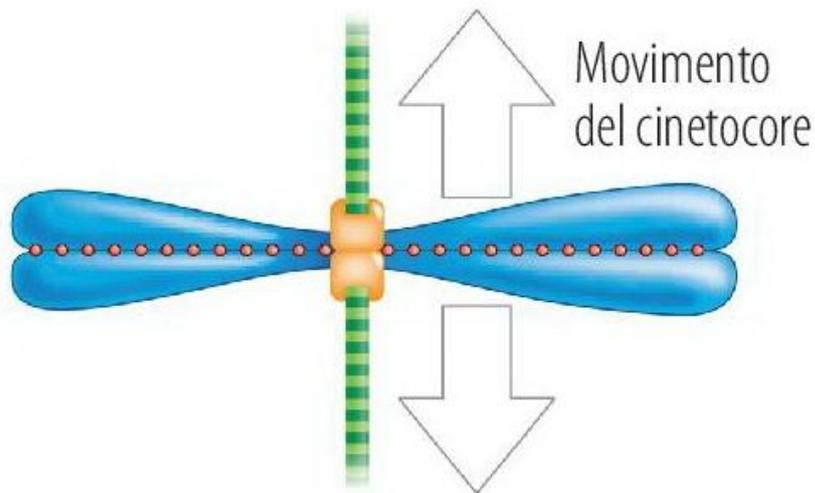


Figura 3.3 I microtubuli delle cellule in divisione provengono dai centrosomi. I microtubuli dell'aster e quelli polari controllano la forma della cellula, e i microtubuli del cinetocore si attaccano ai cinetocori del cromosoma.

(a) Profase



(b) Metafase



(c) Anafase

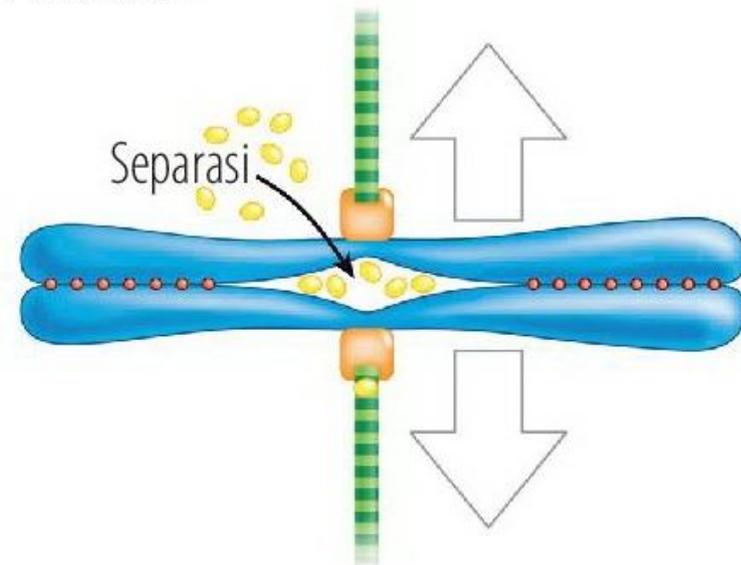
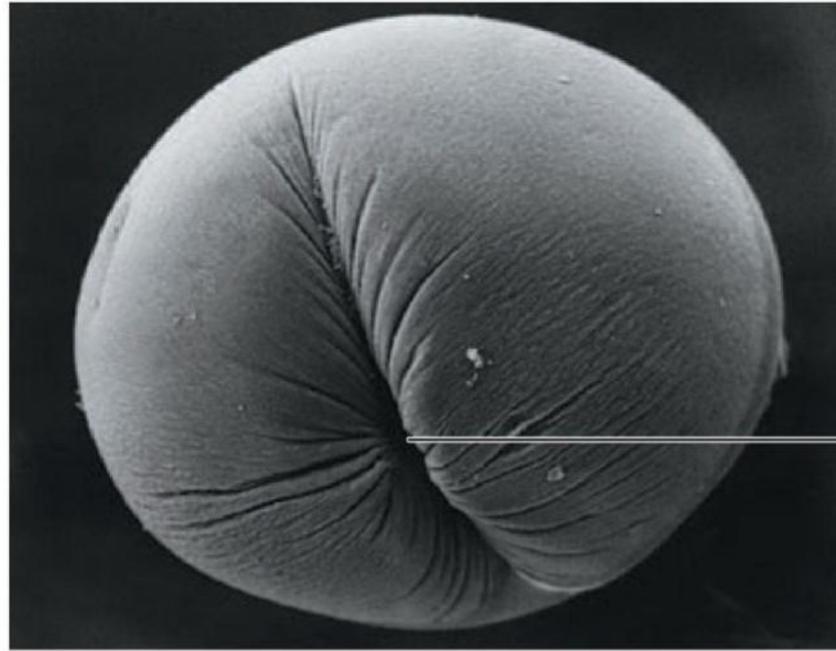


Figura 3.4 Coesione tra cromatidi fratelli durante la

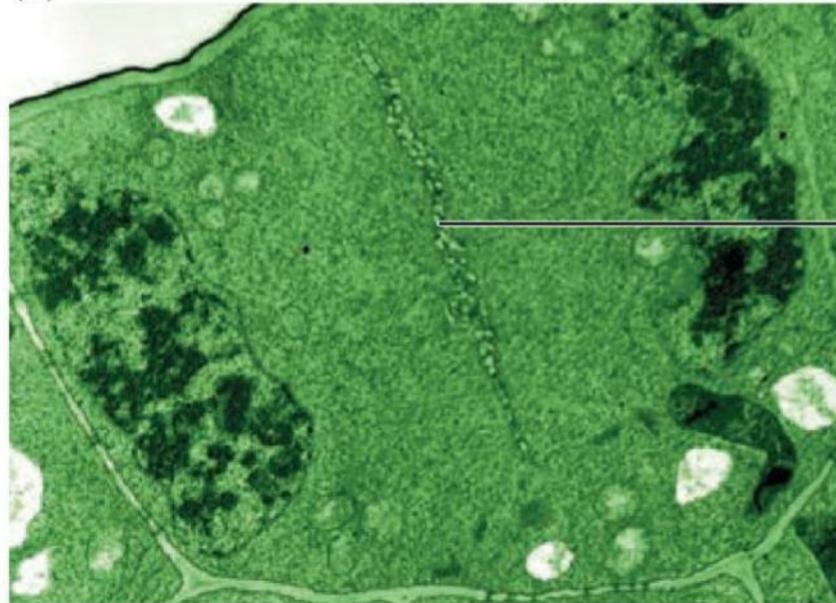
mitosi. La coesina genera coesione tra i cromatidi fratelli (a) e (b). Durante l'anafase (c), la proteina separasi degrada la coesina e permette ai cromatidi fratelli di separarsi.

(a)



Anello
contrattile
e solco

(b)



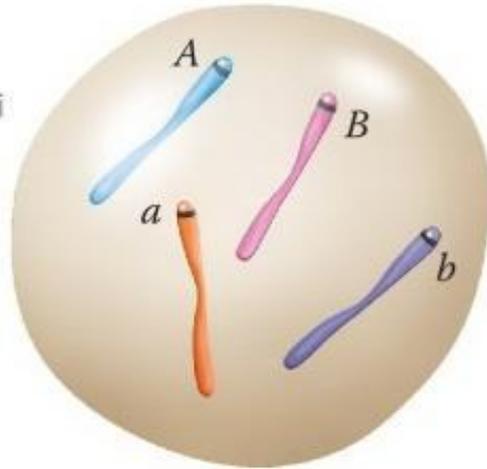
Piastra
cellulare

Figura 3.5 Citocinesi in cellule animali (a) e vegetali (b).

• Visione d'insieme della mitosi

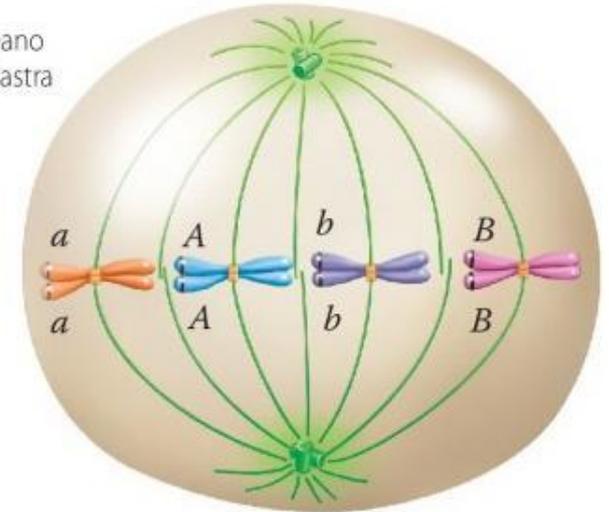
Fase G₁

Questa cellula contiene due paia di cromosomi omologhi con il genotipo $AaBb$.



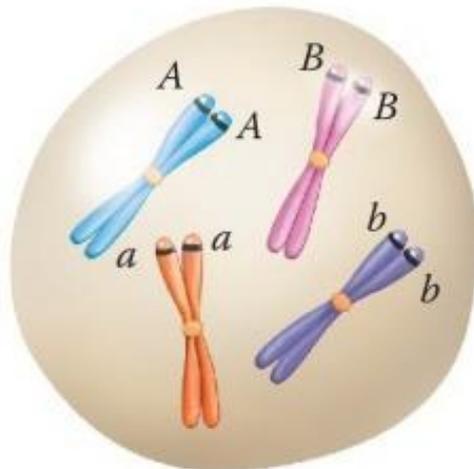
Metafase

I cromosomi si allineano casualmente sulla piastra metafasica con l'aiuto del fuso mitotico.



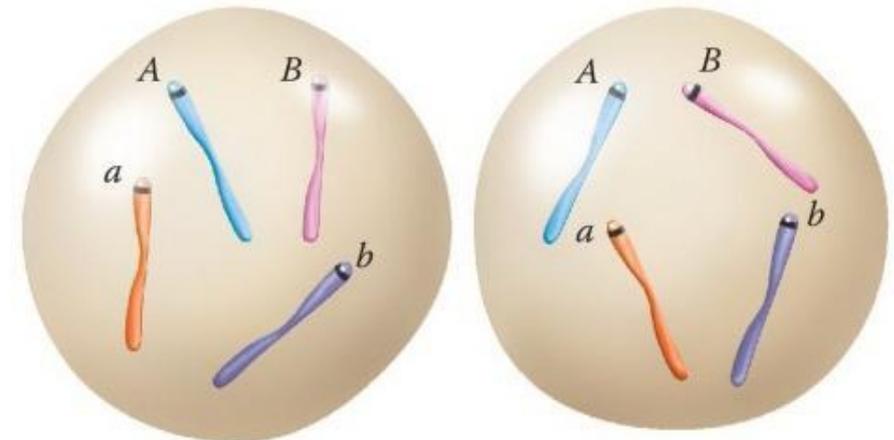
Fase S

La duplicazione del DNA produce due cromatidi fratelli identici per ciascun cromosoma.



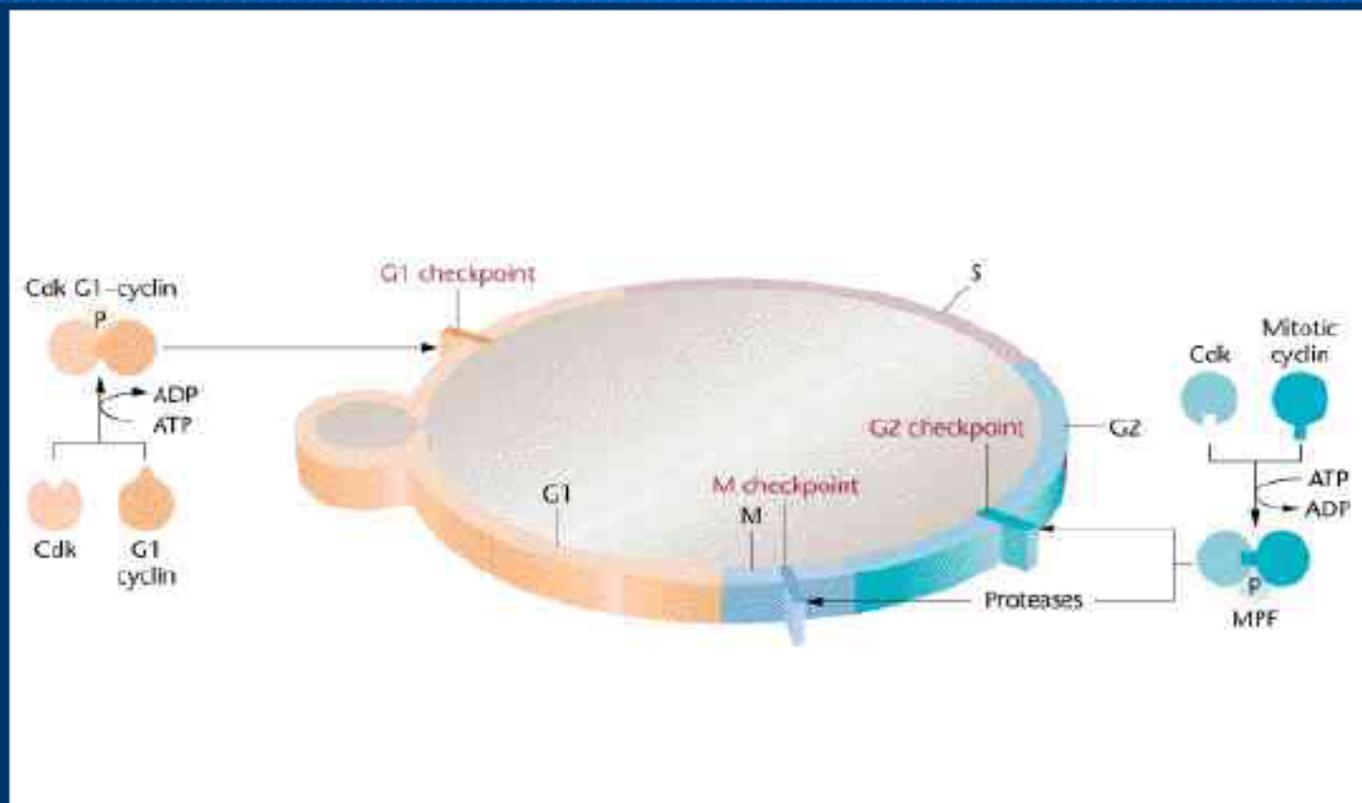
Telofase

La mitosi ha prodotto due cellule figlie. Ognuna ha il genotipo $AaBb$, in seguito alla separazione dei cromatidi fratelli che porta alla formazione dei cromosomi figli.



Checkpoints

- Le fasi del ciclo cellulare sono controllate: prima di procedere in una fase successiva la cellula controlla il proprio stato.
- Due punti importanti di controllo sono l'entrata in fase S e l'entrata in mitosi



•Il controllo del ciclo cellulare

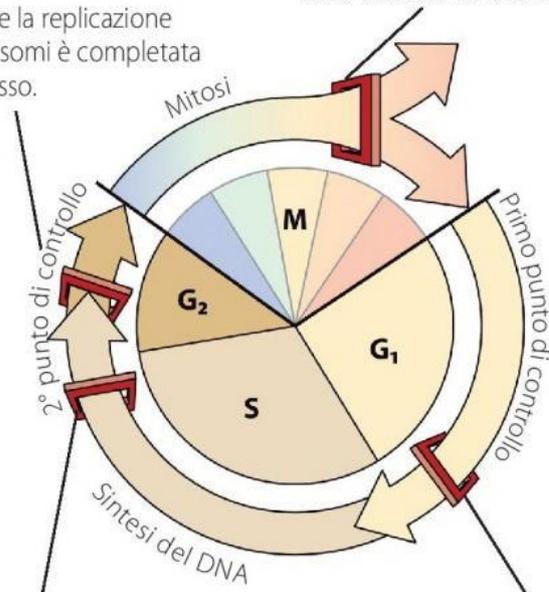
(a)

Punto di controllo della G_2 :

la fase G_2 è superata se le dimensioni cellulari sono adeguate e la replicazione dei cromosomi è completata con successo.

Punto di controllo della metafase:

la metafase è superata se i cromosomi sono attaccati al fuso mitotico.



Punto di controllo della S:

la fase S è superata se il DNA è completamente replicato e controllato per rimuovere appaiamenti errati o errori di replicazione.

Punto di controllo della G_1 :

la fase G_1 è superata se le dimensioni cellulari sono adeguate, se ci sono sufficienti nutrienti e se sono presenti i fattori di crescita (segnali intercellulari).

(b)

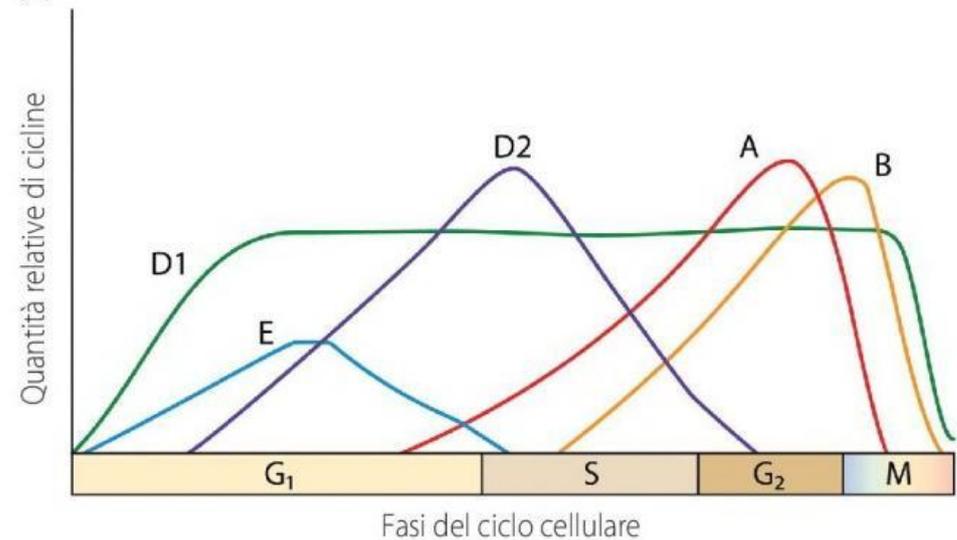


Figura 3.7 Punti di controllo del ciclo cellulare e ciclina.

(a) Eventi nei quattro principali punti di controllo. (b) Le quantità relative di cicline variano durante il ciclo cellulare.

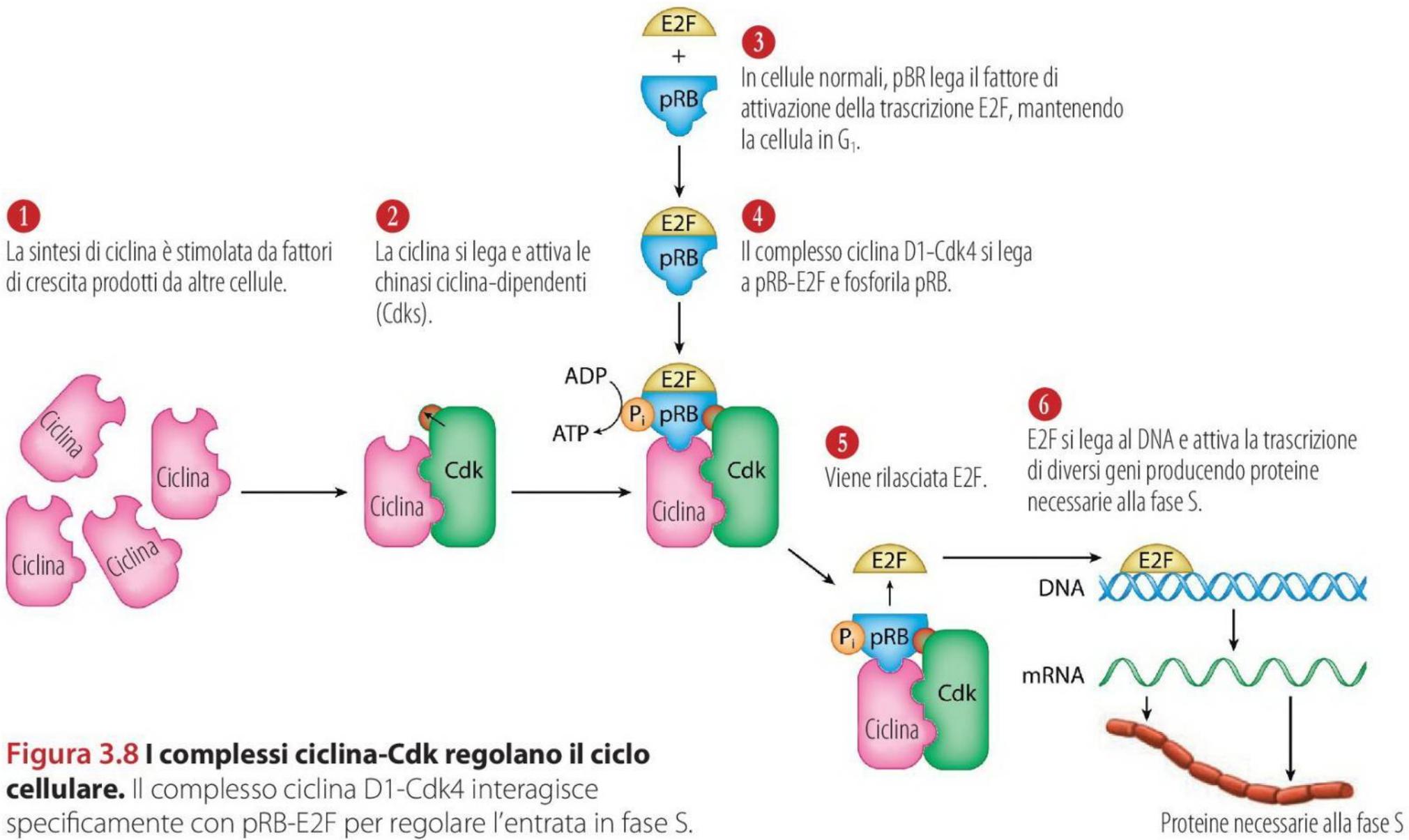


Figura 3.8 I complessi ciclina-Cdk regolano il ciclo cellulare. Il complesso ciclina D1-Cdk4 interagisce specificamente con pRB-E2F per regolare l'entrata in fase S.

Meiosi

- In questo processo abbiamo la riduzione a metà del materiale genetico
- La meiosi produce gameti o spore aploidi

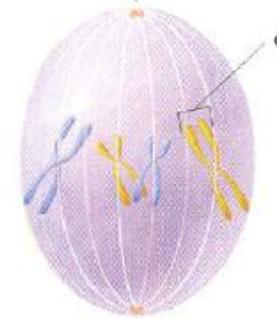


Diploid cell
($2n = 4$)

Mitosis

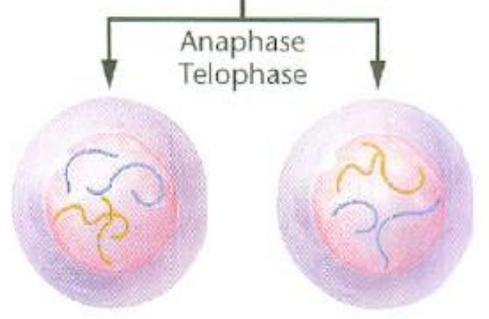


Prometaphase



Metaphase
(four chromosomes,
each consisting
of a pair of
sister chromatids)

Sister
chromatids



Anaphase
Telophase

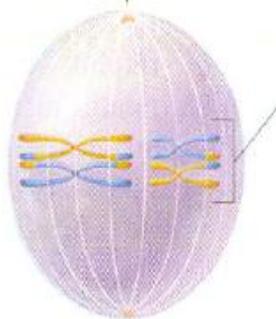
Daughter cell
($2n$)

Daughter cell
($2n$)

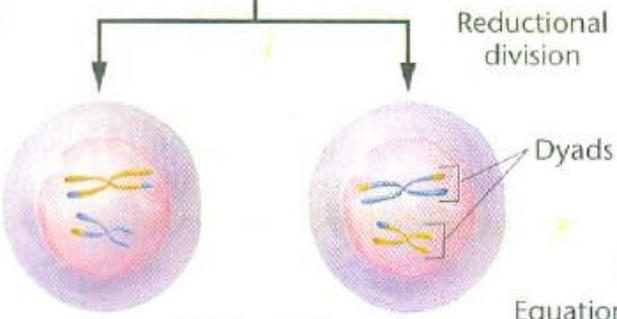
Meiosis I



Prophase I
(synapsis)



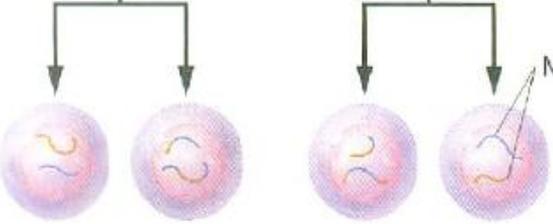
Tetrad
Metaphase
(two tetrads)



Reductional
division

Dyads

Meiosis II



Equational
division

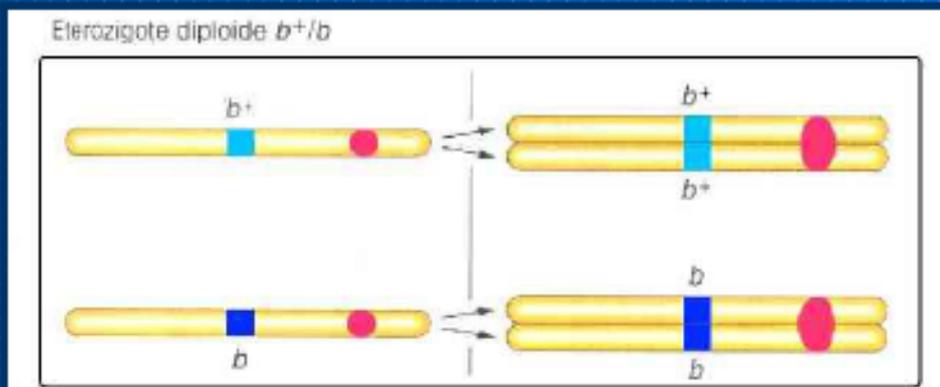
Monads

La meiosi assicura il trasferimento del materiale genetico da una generazione all'altra.

Inoltre la riproduzione sessuale assicura la variabilità genetica

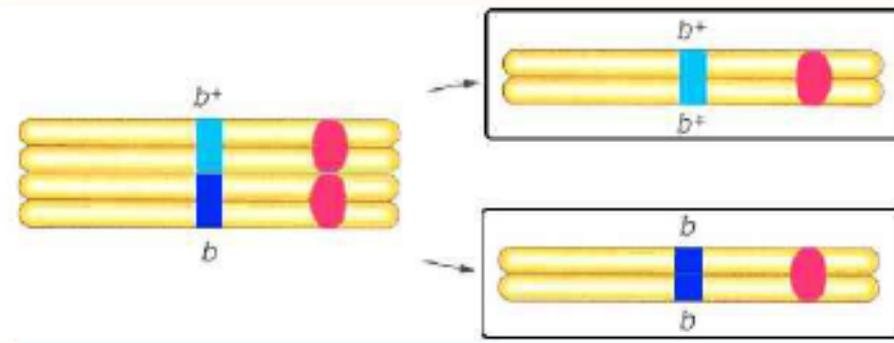
Cromatidi e alleli nella meiosi

Fase S



*2 cromosomi omologhi
4 cromatidi fratelli
2 centromeri*

Meiosi I

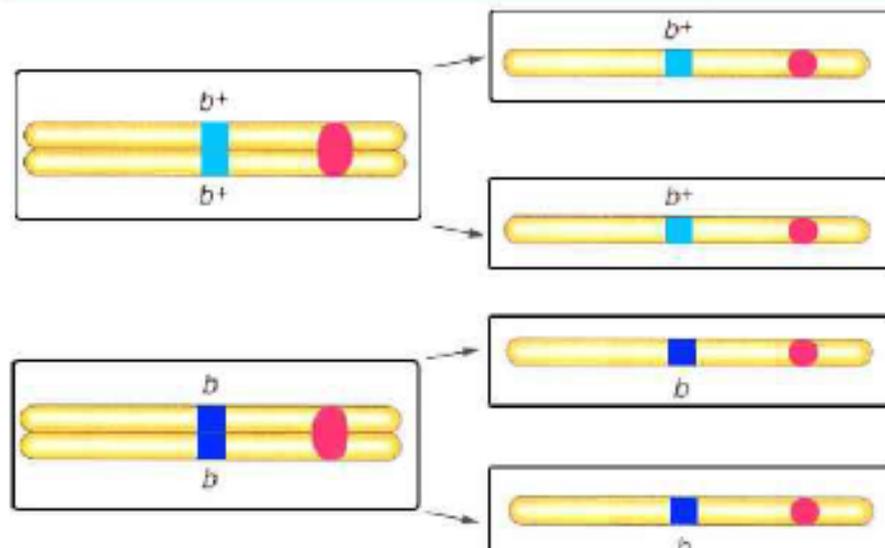


Tetrate

*1 cromosoma omologo
2 cromatidi fratelli
1 centromero*

Diade

Meiosi II

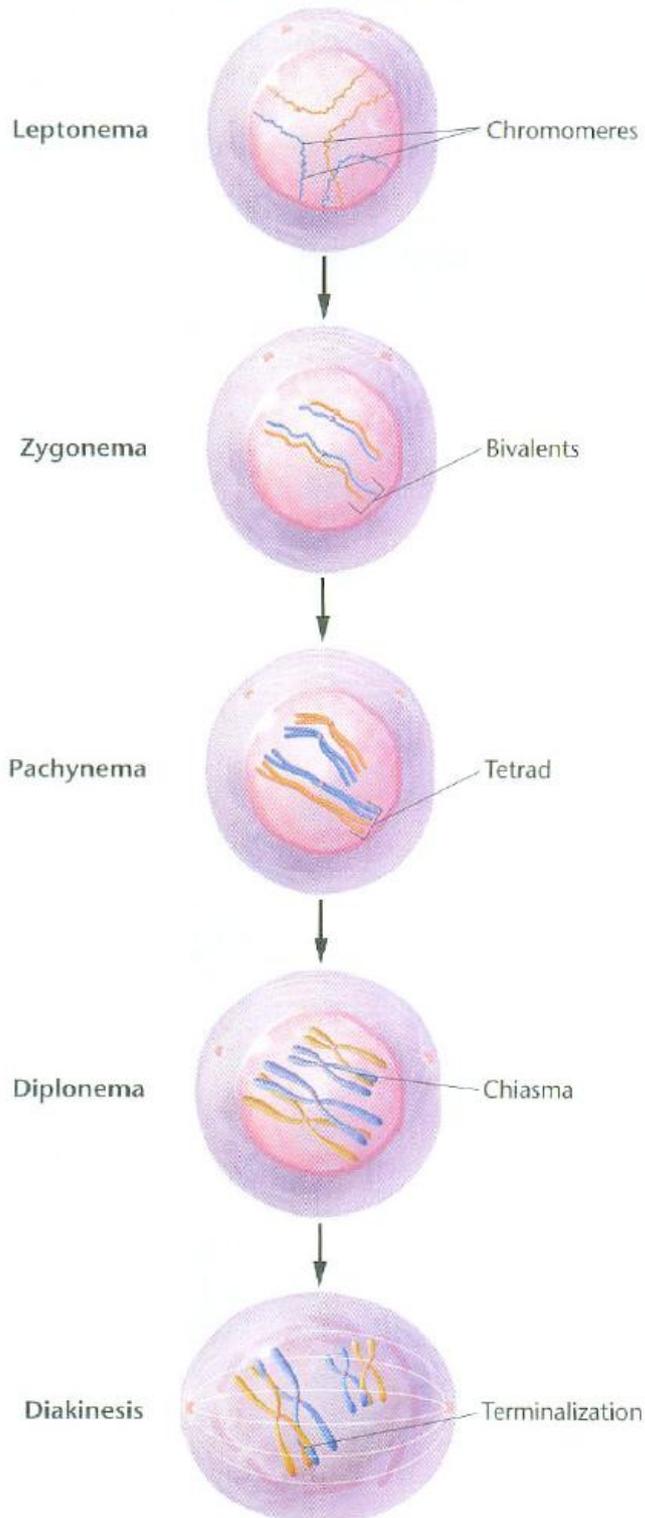


*1 cromosoma
1 cromatidio
1 centromero*

per cellula

Profase I

Meiotic prophase I

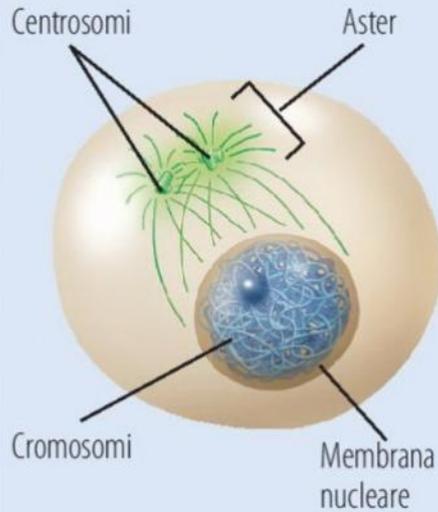


A differenza della mitosi tra i cromosomi omologhi abbiamo delle sinapsi che poi danno origine allo scambio di materiale genetico tra cromosomi omologhi

MEIOSI I: separazione dei cromosomi omologhi

Profase I

Leptotene



Profase I: Leptotene

Le cellule che entrano nel primo sottostadio della profase meiotica sono passate attraverso l'interfase e hanno duplicato i cromosomi. Una progressiva condensazione cromosomica inizia in leptotene, ma in questa fase i cromosomi sono ancora troppo rilassati per essere visibili. I centrosomi iniziano a migrare verso i poli opposti della cellula e a produrre i microtubuli dell'aster.

Profase I

Zigotene

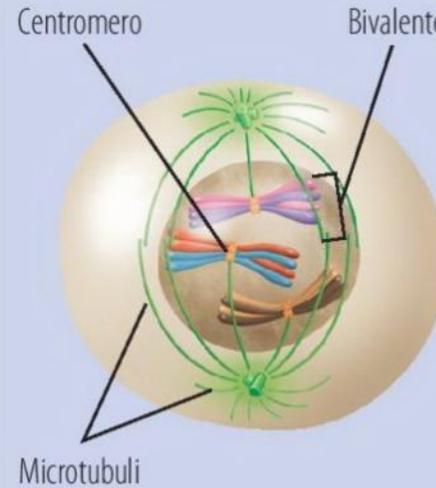


Profase I: Zigotene

Continua la condensazione cromosomica e i cromosomi omologhi entrano in sinapsi. Tra i cromosomi omologhi si forma il complesso sinaptonemico. Continua la migrazione dei centrosomi verso i poli opposti e progredisce la polimerizzazione dei microtubuli. Si forma il fuso meiotico.

Profase I

Pachitene

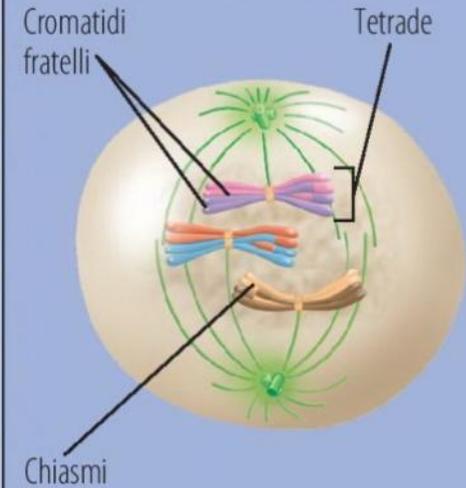


Profase I: Pachitene

La condensazione cromosomica è quasi completa e i cromosomi omologhi sono visibili come strutture bivalenti. Si verifica il crossing-over tra cromatidi non fratelli di cromosomi omologhi. I microtubuli del cinetocore si attaccano ai cinetocori e ai microtubuli astrali e polari emessi dai centrosomi, che sono quasi giunti ai poli opposti della cellula. Comincia la dissoluzione della membrana nucleare.

Profase I

Diplotene



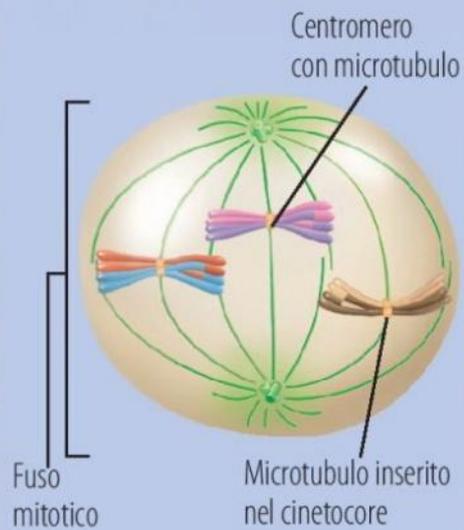
Profase I: Diplotene

Il crossing-over è completo e il complesso sinaptonemico si dissolve, lasciando i chiasmi a tenere uniti cromatidi non fratelli. La condensazione cromosomica è ulteriormente progredita e sono visibili tetradi costituite dai quattro cromatidi di ciascuna coppia di cromosomi omologhi. La dissoluzione della membrana nucleare continua.

MEIOSI I: separazione dei cromosomi omologhi

Profase I

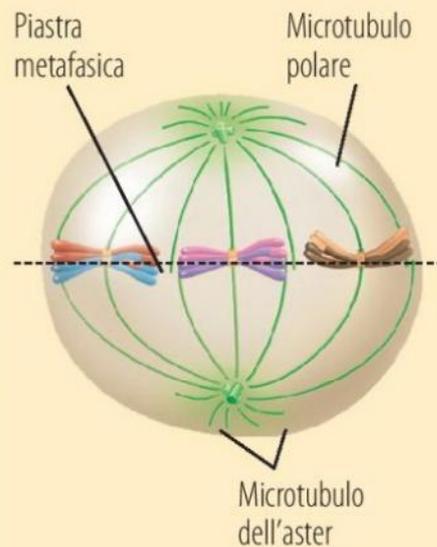
Diacinesi



Profase I: Diacinesi

Il fuso meiotico è ormai stabilito da fasci di microtubuli del cinetocore che legano i cromosomi omologhi di ogni tetrade a poli opposti. La membrana nucleare si è completamente dissolta. Le tetradi si spostano verso la zona equatoriale della cellula.

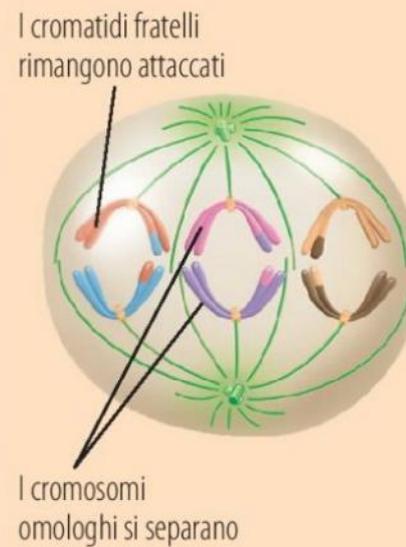
Metafase I



Metafase I

Le tetradi sono allineate lungo la piastra metafasica, con ciascun cromosoma di una coppia di omologhi legato ai microtubuli del cinetocore, provenienti da centrosomi situati ai poli opposti della cellula. I cinetocori dei cromatidi fratelli sono attaccati allo stesso centrosoma e i cromatidi fratelli sono uniti dalla coesina, che ne impedisce una prematura separazione. I chiasmi che legano i cromatidi non fratelli sono dissolti.

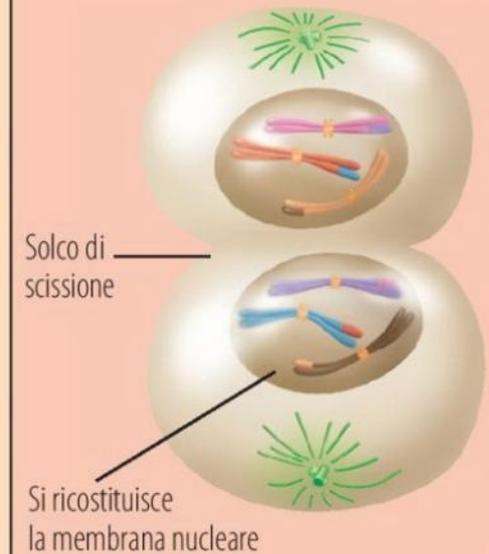
Anafase I



Anafase I

La depolimerizzazione dei microtubuli del cinetocore dà inizio alla disgiunzione dei cromosomi omologhi, che cominciano a muoversi verso i poli opposti. I cromatidi fratelli rimangono uniti grazie alla coesina.

Telofase I e citocinesi



Telofase I e citocinesi

La membrana nucleare si riforma intorno ai cromosomi riuniti a ciascun polo. Ognuno dei nuovi nuclei contiene un corredo aploide di cromosomi. I cromosomi possono parzialmente decondensarsi. La citochinesi divide il materiale citoplasmatico della cellula e separa i nuclei. La ripartizione citoplasmatica può avvenire in maniera non uniforme.

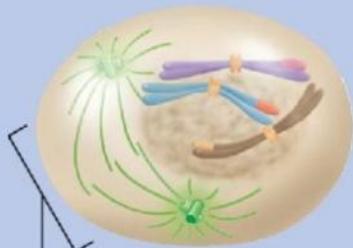
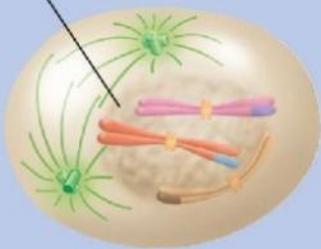
Meiosi II

La seconda divisione meiotica non è preceduta da alcuna duplicazione del DNA. I cromosomi, costituiti da due cromatidi, si portano all'equatore e si attaccano alle fibre del fuso; i due cromatidi di ciascun cromosoma si separano migrando ai poli.

MEIOSI II: separazione dei cromatidi fratelli

Profase II

La membrana nucleare si dissolve



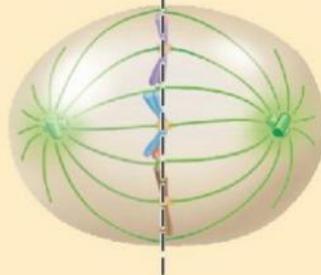
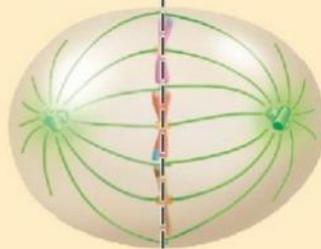
Microtubuli
(dai centrosomi)

Profase II

La membrana nucleare si dissolve, i centrosomi si duplicano e iniziano la migrazione verso i poli opposti della cellula. I microtubuli irradiano dai centrosomi, producendo microtubuli del cinetocore, polari e dell'aster. I cromosomi si riaddensano.

Metafase II

Piastra metafasica

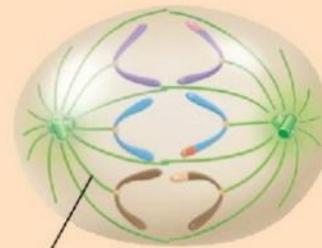
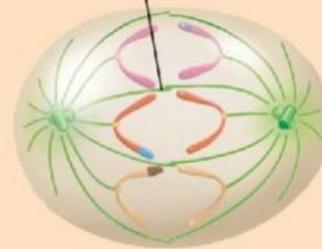


Metafase II

I cromatidi fratelli si attaccano ai microtubuli del cinetocore emessi dai poli opposti della cellula. La forza di trazione dei microtubuli e la resistenza creata dalla coesina porta i cromosomi ad allinearsi lungo la piastra metafasica.

Anafase II

Microtubuli polari



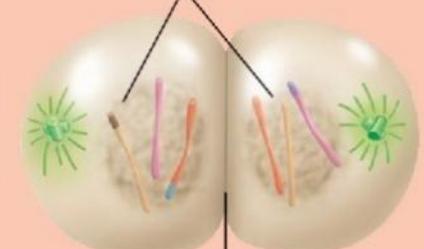
Microtubuli
del cinetocore

Anafase II

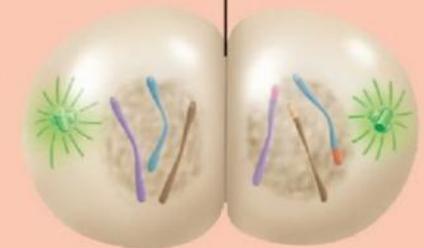
La separazione dei cromatidi fratelli inizia con la scissione della coesina da parte della separasi e con la depolimerizzazione dei microtubuli del cinetocore. Mentre i cromatidi fratelli si muovono verso i poli opposti, la polimerizzazione dei microtubuli polari allunga la cellula.

Telofase II e citocinesi

La membrana nucleare si riforma



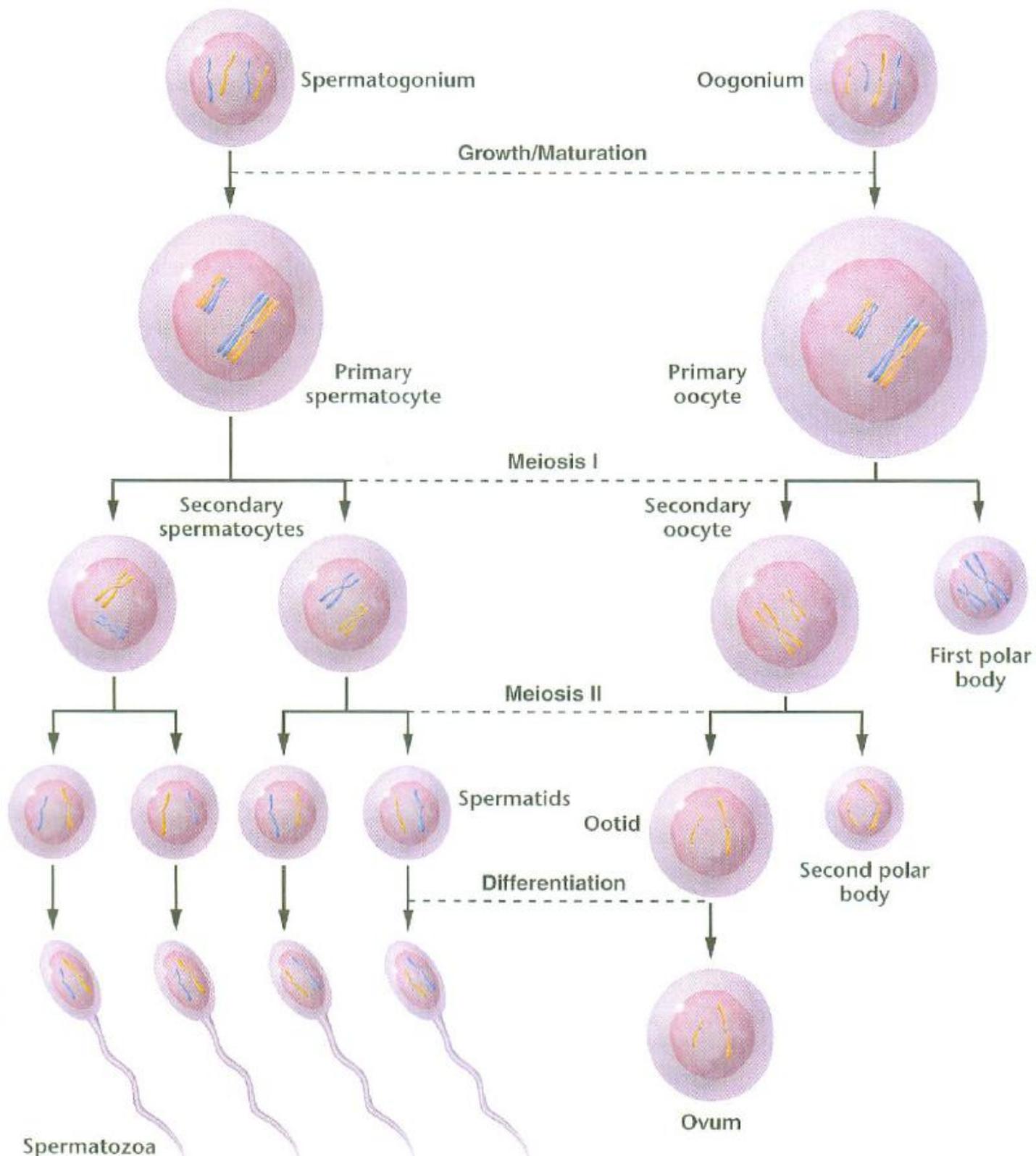
Solco di scissione



Telofase II e citocinesi

La migrazione dei cromosomi è completata e i cromosomi cominciano a decondensarsi. Intorno ai cromosomi si riforma la membrana nucleare. La citocinesi separa i due nuovi nuclei e divide il materiale citoplasmatico, non necessariamente in modo uniforme.

- Si formano così quattro cellule, ciascuna con un corredo aploide di cromosomi e con un diverso assortimento dei cromosomi di origine materna e paterna.
- Durante questa separazione vi è una distribuzione indipendente dei cromosomi paterni e materni per cui, alla fine, vi sarà un diverso assortimento dei cromosomi nelle quattro cellule figlie.



Spermatogenesis
and oogenesis

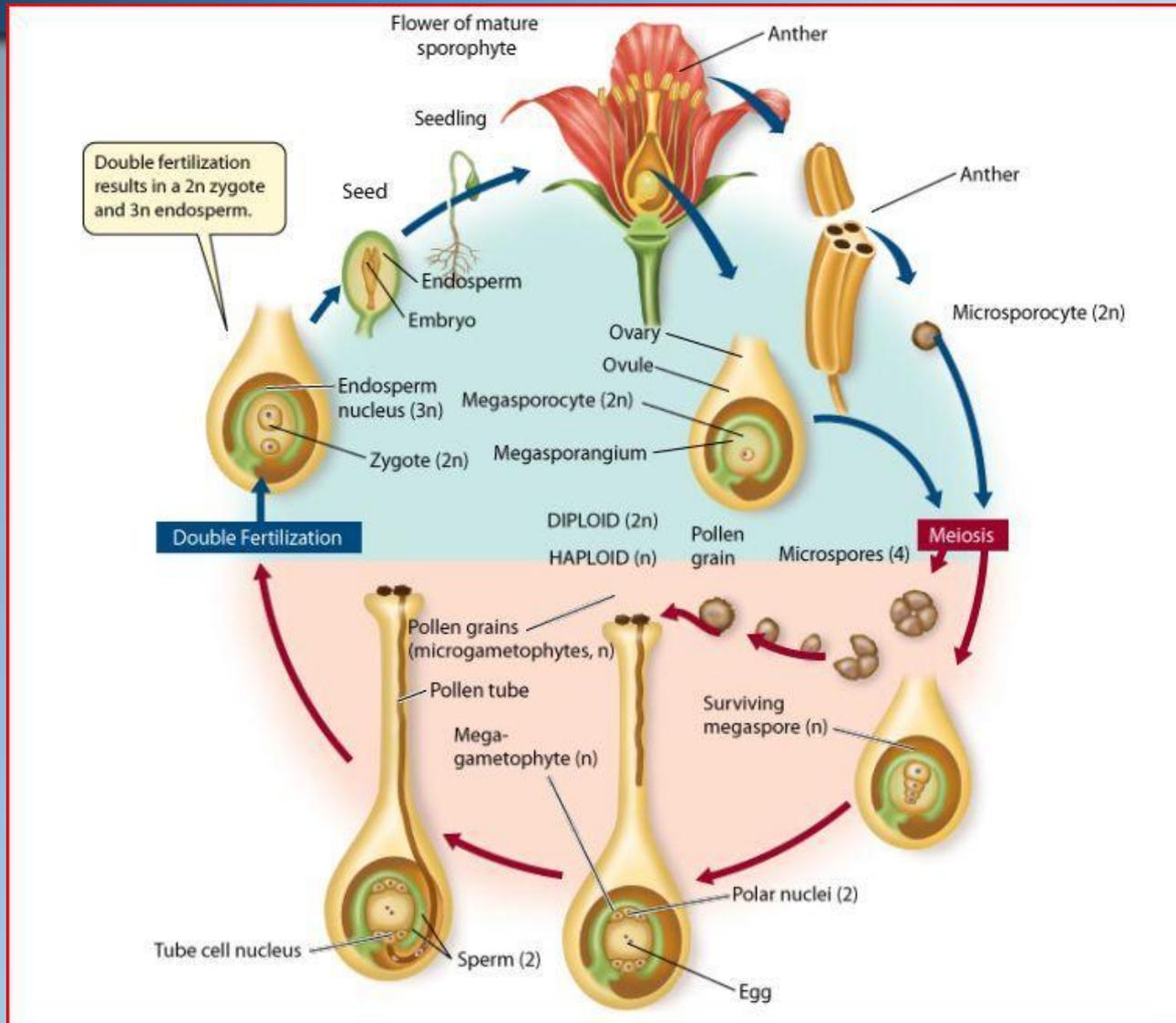
La meiosi garantisce la variabilità genetica

- 1) riduzione del materiale genetico
- 2) produzione di gameti



- continuità della vita
- variabilità: 2^n gameti
(specie umana: $2^{23} = 8.388.608$)

Meiosi in piante e funghi



.sinaptonema

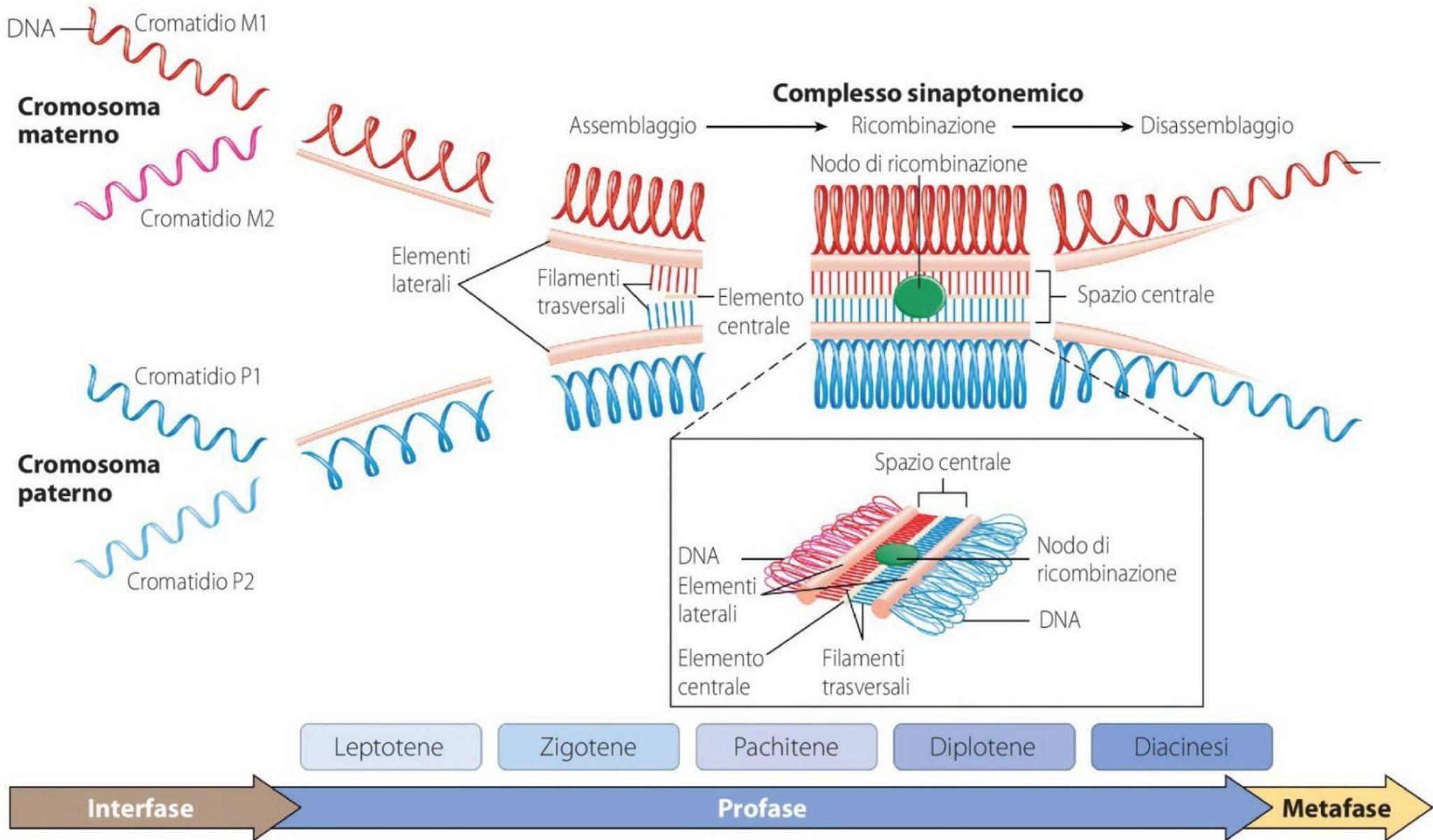
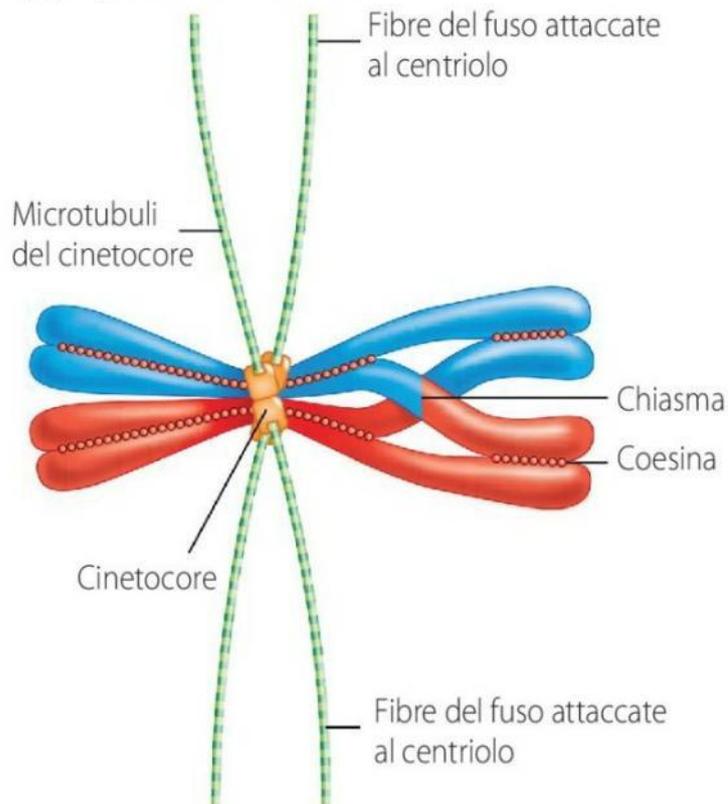
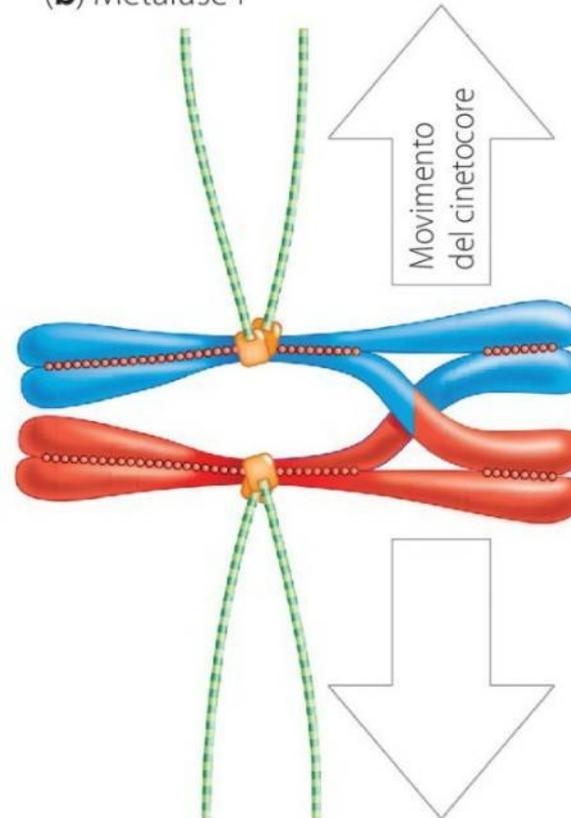


Figura 3.11 Il complesso sinaptonemico. Schema dettagliato del complesso sinaptonemico e dei nodi di ricombinazione a esso associati, basato su immagini ottenute al microscopio elettronico.

(a) Diplotene/diacinesi



(b) Metafase I



(c) Anafase I

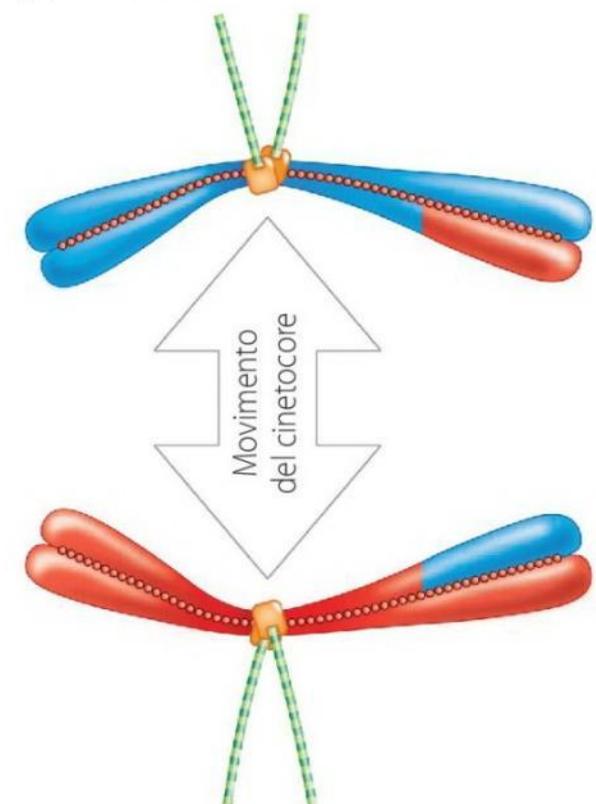


Figura 3.12 Separazione dei cromosomi omologhi durante la meiosi I. (a) In diplotene e diacinesi della profase I, il crossing-over è concluso e i punti di contatto tra cromosomi omologhi (chiasmi) sono sciolti. (b) Le fibre del fuso allineano i cromosomi lungo la piastra metafasica. La coesina mantiene uniti i cromatidi fratelli nonostante la forza di trazione delle fibre del fuso. (c) I cromosomi omologhi si separano nell'anafase I.

Autovalutazione

La mitosi e la meiosi sono entrambi processi di divisione cromosomica prima della divisione cellulare. Le cellule somatiche vanno incontro a mitosi, mentre i gameti sono prodotti per meiosi. Che cosa succederebbe se una cellula somatica subisse una meiosi anziché una mitosi?

- La cellula somatica sarebbe divisa in quattro cellule figlie diploidi identiche*
- La cellula somatica sarebbe divisa in due cellule figlie diploidi identiche*
- La cellula somatica sarebbe divisa in quattro cellule figlie aploidi uniche*
- La cellula somatica sarebbe divisa in due cellule figlie aploidi uniche*

La cellula somatica subirebbe due divisioni cellulari anziché una, producendo un genoma aploide e quattro cellule figlie. Inoltre il crossing-over durante la meiosi permetterebbe la ricombinazione, producendo cellule figlie uniche.

•Autovalutazione

Il nostro parente più stretto tra i primati, lo scimpanzé, è diploide $2n = 48$. Per ciascuno dei seguenti stadi della fase M, indicate il numero di cromosomi presenti in ciascuna cellula.

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. fine della telofase mitotica | 1. 48 cromosomi. |
| 2. metafase I meiotica | 2. 48 cromosomi. |
| 3. fine dell'anafase II meiotica | 3. 24 cromosomi (23 cromosomi autosomici e 1 cromosoma sessuale). |
| 4. inizio della profase mitotica | 4. 48 cromosomi. |
| 5. metafase mitotica | 5. 48 cromosomi. |
| 6. inizio della profase I meiotica | 6. 48 cromosomi. |

•Autovalutazione

La colchicina è un inibitore mitotico che agisce prevenendo la formazione della fibra. Se un campione è trattato con colchicina, quale fase mitotica ti aspetti di vedere?

- Metafase*
- Anafase*
- Profase*
- Telofase*

Il DNA è replicato e la membrana nucleare si può dissolvere, ma se le fibre del fuso non si possono formare la cellula si arresta in metafase I.

La doxorubicina è comunemente usata come farmaco chemioterapico che previene la divisione cellulare agendo come inibitore della topo isomerasi. Se la topo isomerasi è necessaria per la replicazione del DNA, che stadio del ciclo cellulare sarebbe influenzato da questo farmaco?

- Fase M*
- Fase G1*
- Fase G2*
- Fase S*

La topoisomerasi è un enzima coinvolto nella replicazione del DNA che avviene durante la fase S (Sintesi).

•Autovalutazione

Gli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi ($n = 23$). Quanti cromatidi fratelli ci sono in una cellula umana durante la fase S?

- 46
- 69
- 92
- 23

Gli esseri umani hanno 23 cromosomi diversi ($n = 23$), con un numero diploide di 46 ($2n = 46$). Poiché il DNA si replica durante la fase S per preparare la cellula alla mitosi, ogni cromatidio è copiato. Pertanto ogni cromosoma è fatto di 2 cromatidi fratelli, per un totale di 92 cromatidi.

Gli esseri umani hanno 23 coppie di cromosomi ($n = 23$). Quante molecole di DNA avrebbe una cellula umana all'inizio della fase M?

- 69
- 23
- 92
- 46

Gli esseri umani hanno 23 cromosomi diversi ($n = 23$), per un numero diploide di 46 ($2n = 46$). Poiché il DNA si replica durante la fase S per prepararsi alla mitosi (fase M), ogni cromatidio è copiato. Pertanto ogni cromosoma è costituito da due cromatidi fratelli, per un totale di 92 cromatidi. Un cromatidio corrisponde ad una molecola di DNA.